

V Flörkemeier

Mainx 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554405_0012



Aus dem Pharmakologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr.G. Kuschinsky

Neuere Untersuchungen zum Problem
der
Magnesium-Narkose.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt
von
Volker Flörkemeier
aus Lüneburg

Mainz 1965

Dekan : Professor Dr. Korting
Referent : Privatdozent Dr. W. Klaus
Korreferent : Professor Dr. G. Kuschinsky

<u>Inhaltsverzeichnis:</u>	<u>Seite</u>
A. Einleitung	1
I. Problematik der Magnesium-Narkose	2
a. in vivo-Untersuchungen	2
1. Tierexperimente	2
2. Klinische Beobachtungen	17
b. in vitro-Untersuchungen	20
II. Fragestellung	22
B. Methoden	24
I. Messung des Sauerstoffverbrauches	24
II. Messung des Wasser- und Elektrolyt- gehaltes	26
III. Messung des K - Umsatzes	28
a. ^{42}K - Aufnahme	28
b. ^{42}K - Abgabe	29
IV. Messung des Ca - Umsatzes	30
a. ^{45}Ca - Aufnahme	30
b. ^{45}Ca - Abgabe	32
V. Statistische Bearbeitung der Versuchsergebnisse	33
C. Ergebnisse	34
I. Sauerstoffverbrauch	34
II. Wasser- und Elektrolyt-Konzentratio- nen	37
III. Kalium - Umsatz	42
a. ^{42}K - Aufnahme	42
b. ^{42}K - Abgabe	44
IV. Calcium - Umsatz	47
a. ^{45}Ca - Aufnahme	47
b. ^{45}Ca - Abgabe	49
D. Diskussion	54
I. Sauerstoff-Verbrauch	54
II. Wasser-, K- und Na-Konzentrationen	55
III. ^{42}K - Umsatz	56
IV. ^{45}Ca - Umsatz	58
V. Schlußbetrachtung	60

	<u>Seite</u>
E. Zusammenfassung	61
F. Literatur-Verzeichnis	64
Lebenslauf	

A. Einleitung.

Seit zu Beginn dieses Jahrhunderts die zentrallähmende Wirkung der Magnesium-Salze erkannt und ausführlich beschrieben wurde, ist die Diskussion über Wirkungsort und Wirkungsweise der Mg-Ionen nicht verstummt. Nicht nur, daß Uneinigkeit bestand, welchen der verschiedenen Narkosetheorien sich der Magnesium-Effekt zuordnen ließ, auch die Frage, ob es sich grundsätzlich um eine zentrale oder periphere Lähmung handelt, wurde immer wieder unterschiedlich beantwortet. Das Unvermögen und die Unsicherheit den Wirkungsmechanismus aufzuklären, führte dazu, daß vielfach von der "sogenannten Magnesium-Narkose" gesprochen wurde, bzw. der Begriff "Magnesium-Narkose" apostrophiert wurde.

Das ärztliche Bestreben, Pharmaka von einer möglichst großen therapeutischen Breite zu verwenden, ließ das Interesse des Anaesthesisten an der Magnesium-Narkose in den letzten Jahren immer geringer werden. Sicher ist das Narkoserisiko zu groß, so daß wir der Magnesium-Narkose heute lediglich einen wissenschaftlichen Wert zusprechen können; hierbei aber ist es besonders interessant, weil das Magnesium im Vergleich zu den eigentlichen Narkosemitteln eine sehr einfache Substanz ist und dazu noch eine körpereigene.

I. Problematik der Magnesium-Narkose.

a. in vivo-Untersuchungen

1. Tierexperimente.

Die ersten Untersuchungen über die Wirkung der Mg-Ionen auf das Nervensystem, die uns bekannt sind, wurden 1869 von JOLYET und CAHOUS (82) durchgeführt. Sie entdeckten, daß Mg-Salze bei Warm- und Kaltblütern lähmend wirkten. Diese Lähmung wurde als ein curare-ähnliches Phänomen interpretiert: Die indirekte Erregbarkeit des Muskels war erloschen, während die direkte erhalten geblieben war.

Die Magnesium-Wirkung nach subcutaner Applikation wurde 1892 von BINET (8, 9) an Kaninchen untersucht und detailliert beschrieben: Eine Weile nach der Injektion kann sich das Tier nur noch mit Mühe auf den Beinen halten, fällt dann bald auf die Seite, reagiert immer weniger auf Reize und ist schließlich völlig bewegungslos. Die Atmung, wenngleich etwas ungleichmäßig, bleibt erhalten. BINET erklärt diese Symptome mit einer vornehmlich peripheren Wirkung des Magnesiums, vergleichbar mit der des Curare. Der Unterschied zum Curare bestehe jedoch darin, daß die Atemmuskeln in ihrer Tätigkeit durch die Mg-Ionen erst sehr spät und auch dann nur in sehr großen Dosen gehemmt werden. Eine Wirkung auf das Zentralnervensystem wird dabei nicht angenommen.

1905 berichteten MELTZER und AUER (129), daß es ihnen möglich war, mit subkutanen Injektionen von $MgSO_4$ und $MgCl_2$ bei verschiedenen Tieren eine vollständige Narkose herbeizuführen. Zunächst nahmen sie an, der Wirkungsort des Magnesium wäre auf das Gehirn beschränkt.

In den darauf folgenden Jahren bemühten sich viele Untersucher, die pharmakologische Wirkung des Magnesium zu erklären und besonders die Vorgänge in den einzelnen Abschnitten des Nervensystems genauer zu analysieren.

Von MELTZER und AUER (129, 130, 131, 132) wurden 1 - 1,25 g MgSO_4 bzw. 1 - 1,75 g MgCl_2/kg Körpergewicht ausreichend gefunden, bei Kaninchen, Katzen, Hunden, Meerschweinchen, Fröschen und Hühnern nach s.c. Injektion eine starke "Hemmung oder Depression des Zentralnervensystems" hervorzurufen, von der die sensible, sensorische und motorische Sphäre gleich stark betroffen wurde. Andere Untersucher bestätigten diese Befunde (46, 78, 108, 109) und fügten hinzu, daß durch intraspinal und auch intraperitoneale Applikation die gleichen Ergebnisse bei geringerer Dosierung erzielt werden können (47, 57). HENDERSON (1909) injizierte Tieren eine MgCl_2 -Lösung nach Trepanation in das Großhirn an verschiedenen Stellen; er erreichte damit einen Verlust zerebraler Reflexe, wobei die medullären erhalten blieben.

Die Vorstellung, daß die narkotische Wirkung des Magnesium auf einer Verdrängung anderer Ionen, besonders des Calciums aus der Zelle beruhen könnte, gab Anlaß, den Magnesium- und Calcium-Gehalt der Hirnsubstanz vor, während und nach der Narkose zu bestimmen. Es ließ sich aber während der Mg-Sulfat-Narkose nicht die geringste Veränderung feststellen (23, 48, 108). So wurde der Mg-Effekt damit erklärt, daß der Wirkungsort die "Plasmahaut" sei: ohne in die Nervenzelle einzudringen, löse Magnesium an der Zellmembran reversible Vorgänge aus, die eine Hemmung der Zelltätigkeit, d.h. eine Narkose zur Folge haben. Das Absinken der Körpertemperatur bei Applikation niedriger Dosen, die noch keine narkotische Wirkung zeigten, wurde als direkte Einwirkung auf das wärmeregulierende Zentrum gedeutet (47).

Nach mehrmaligen Injektionen von hypnotischen Mg - Dosen wies SCHÜTZ (1913) im Gehirn eine Anreicherung von Magnesium um 1 % (auf Trocken-Substanz berechnet) nach. Für den Befund, daß das Gehirn nur so geringe Mengen anreichert, hatte er zwei Erklärungsmöglichkeiten: Entweder genügen

bereits minimale Verschiebungen im Ionengehalt der Zellen, um eine Narkose hervorzubringen, oder das Eindringen des Mg-Ions in die Zelle ist nur ein sekundärer Vorgang, während der primäre sich an der Zellmembran abspielt.

STRANSKY (1914) fand dagegen, daß Gehirnzellen im Gegensatz zu Erythrozyten Mg-Salze aufnehmen können. Die dabei eintretende Entquellung käme aber für die Erklärung der Magnesium-Narkose nicht in Betracht, vielmehr sei ein bestimmter Ca-Mg-Quotient im Blutplasma notwendig, um die Erregbarkeit im Zentralnervensystem herabzusetzen.

Nach STARKENSTEIN (1914) ist es nicht möglich, die Magnesium-Narkose als eine nur zentrale oder nur periphere Lähmung zu deuten, vielmehr würden alle Teile des Nervensystems in ihrer Aktivität gehemmt. Durch Kombination unterschwelliger Dosen von Aether und Magnesium konnte er bei Tieren eine vollständige Narkose erzeugen. Weiter beobachtete STARKENSTEIN, daß die gleichzeitige oder nachfolgende Gabe eines Calcium-fällenden Salzes imstande ist, die Narkose zu vertiefen: Injizierte er einem Kaninchen eine kleine Menge Magnesium, so kam es zunächst zu keinen Erscheinungen; entzog er jedoch dem Organismus durch gleichzeitige oder nachfolgende Oxalat-, Fluorid- oder Phosphatinjektionen Calcium, dann konnte die an sich unwirksame Magnesium-Menge die bekannten Lähmungserscheinungen hervorrufen. Selbst Tiere, die bereits eine Stunde nach der Magnesium-Lähmung sich wieder vollkommen erholt hatten, ließen sich durch eine neuerliche Oxalat-, Fluorid- oder Phosphatinjektion wieder in Schlaf versetzen. Die Magnesium-Narkose stellt möglicherweise demnach eine Lähmung dar, die dann eintritt, wenn die Mg-Ionen an gewisse, sonst durch Calcium besetzte funktionelle Stellen treten. Zu dieser Interpretation des Wirkungsmechanismus kommen auch SCHÜTZ, GATES und MELTZER, später LIEBEN, BRYANT u.a. durch ähnliche Befunde.

Als völlig unspezifisch deuten GUTHRIE und RYAN (1910) die Eigenschaften der Magnesium-Salze. Subcutane Injektionen führen nach ihren Untersuchungen zu einer baldigen Hemmung der neuromuskulären Übertragung im Bereich der Skelettmuskulatur. Ein Tier wäre unter diesen Bedingungen voll empfindungsfähig, nur durch die Muskellähmung nicht in der Lage, auf sensible Reize zu reagieren. Der allmählich fortschreitende Ausfall der Atemmuskeln habe einen Zustand einer teilweisen Asphyxie mit den bekannten Symptomen zur Folge. Die sogenannte Narkose würde also nur einen Bewußtseinsverlust darstellen, der von dem Grad des aufgehobenen Gasaustausches in den Lungen abhängig sei.

WIECHMANN (1920) sah die Synapsen als Hauptangriffspunkt der Mg-Ionen an; die Lähmung bleibe aber nicht nur auf die Synapsen des Nerv-Muskelpräparates beschränkt, sondern es würden auch "anatomische Organe wie Herz, Magen und Darm" erfaßt.

Die Ansicht, daß die Magnesium-Salze lediglich eine curare-artige Wirkung haben, wurde neben einigen anderen Autoren (8, 9, 52, 110, 188), besonders von WIKI und BEBOUX (1929) vertreten. 1916 waren von PECK und MELTZER am Menschen Magnesium-Narkosen durchgeführt worden, welche die Theorie des zentralnervösen Angriffspunktes stützen sollten. Auch war bei anderen Gelegenheiten, so z.B. bei der Behandlung des Tetanus und der Eklampsie von vielen Untersuchern mit Magnesium-Injektionen ein Verschwinden der Schmerzempfindung bis tiefste Bewußtlosigkeit erreicht worden (11, 109, 125, 127, 187). Gegen diese "klinischen Befunde" wandte sich WIKI, indem er den Autoren mangelnde Kritik bei der Interpretation ihrer Beobachtungen vorwarf. Seiner Meinung nach behalten die sensiblen Nerven und das Gehirn unter Magnesiumeinfluß ihre Aktivität. Unbeweglichkeit, Fehlen von Reflexen, Muskelrelaxierung, Temperatursenkung, alle diese Phänomene erklärten sich durch eine

Curarisierung; die so oft beschriebene Magnesium-Narkose sei lediglich eine "Pseudo-Anaesthesie".

Zu einem ähnlichen Schluß war STRAUB bereits 1915 gekommen. Auch er lehnte die Bezeichnung "Magnesium-Narkose" ab: Der curareartige Zustand sei durch eine Lähmung der motorischen Nervenenden der Skelettmuskulatur bedingt. Das Tier reagiert auf die prüfenden sensiblen Reize nicht mehr, weil kein Impuls zum Empfangsorgan kommt, aber nicht, weil kein Impuls mehr entsteht. Um seine Theorie zu untermauern, untersuchte STRAUB das Gehirn von Tieren, die an überschüssigen Magnesium-Dosen zugrunde gegangen waren; er fand jedoch keine höhere Konzentration dieser Ionen, als in der Norm.

MATTHEWS und BROOKS (1910) schlossen ebenfalls aus ihren Versuchsergebnissen auf einen curareartigen Wirkungsmechanismus. Sie perfundierten den Kopf eines Hundes (A) mit dem Blut aus der Carotis eines anderen Hundes (B), dem soviel $MgSO_4$ injiziert wurde, daß es zum Atemstillstand gekommen war. Durch Anschluß der Jugularvenen von Tier A an Tier B zirkulierte $MgSO_4$ - haltiges Blut nur durch das Gehirn, aber nicht durch den restlichen Körper von Hund A. Auf diese Weise war sichergestellt, daß der periphere neuromuskuläre Apparat unberührt blieb; jede auftretende Hemmung mußte dann über eine direkte Wirkung auf das Atemzentrum zu verstehen sein, d.h. der zentralnervöse Angriffsort der Magnesium-Ionen wäre damit bewiesen. Die Autoren fanden jedoch, daß Tier A keinerlei Reaktionen zeigte, selbst wenn es bei Tier B bereits durch $MgSO_4$ -Überdosierung zum Atem- und Herzstillstand gekommen war. Als zusätzlichen Beweis einer nur peripheren Magnesium-Wirkung führten MATTHEWS und BROOKS an, daß bei Tieren trotz Lähmung der gesamten Skelettmuskulatur der Cornealreflex erhalten bleibt. Nach Ansicht dieser Untersucher haben Magnesium-Salze auch auf das sensible Nervensystem keinen Effekt. Sie wiederholten mit $MgSO_4$ Claude BERNARD's Curare-Experi-

mente, wobei sie ohne weiteres gekreuzte Reflexe auslösen konnten: Reizten sie das unligierte ("curarisierte") Bein eines Frosches, so wurden Kontraktionen des ligierten ("nicht curarisierten") Beines hervorgerufen.

YAMAWAKI (1928) vertrat die Ansicht, daß die Magnesium-Narkose im wesentlichen auf zentralen Wirkungen beruht; neben dem Auftreten der Bewußtlosigkeit deute schon das Einsetzen der allgemeinen Anaesthesie, der Verlust der Reflexe, die Aufhebung der Herzvagushemmung und die sich entwickelnde Blutdrucksenkung und Atemlähmung auf den zentralen Angriffspunkt der Magnesium-Salze. Manche Narkosewirkungen sprechen dafür, daß die Magnesium-Narkose auf die Medulla oblongata übergreift, aber der frühzeitige Verlust der Körperstellreflexe, die vollständige Anaesthesie und Bewußtlosigkeit zeigen, daß auch der Hirnstamm und das Großhirn durch Mg-Salze bei Menschen und Tieren ausgeschaltet werden. Der Magnesium-Schlaf, sofern er durch Zufuhr von Calcium aufhebbar ist, kann in der Hauptsache als Zwischenhirnschlaf gedeutet werden, der die Gegend des Corpus striatum zunächst nicht beeinträchtigt. Das merkwürdige Phänomen der Calciumerweckung muß auf eine motorische Erregung der striären Gebiete zurückzuführen sein; sind diese jedoch auch durch Schlafmittel ausgeschaltet oder mechanisch entfernt, dann tritt nur die beruhigende Kalkwirkung auf die Zwischenhirngegend in Erscheinung, die den oberflächlichen Schlaf vertieft und wahrscheinlich auch die Erregung der übrigen vegetativen Zentren herabsetzt.

Die Untersuchungen von SCHOEN und KOEPPEN (1930) stellen gewissermaßen eine Erwiderung auf die Befunde und Interpretationen YAMAWAKI's dar. Zwar nehmen auch sie einen vorwiegend zentralen Angriffsort für die lähmende Mg-Wirkung an, da die galvanische Prüfung der Extremitätenmuskeln vom Nerven aus auch im Stadium tiefster Narkose erhaltene, quantitativ nur wenig herabgesetzte

Erregbarkeit ergab. Die curareartige periphere Lähmung durch Magnesium ist mit der Magnesium-Narkose nicht identisch. Diese ist vielmehr eine echte Narkose durch zentrale Lähmung. Die Autoren wenden sich jedoch gegen die Behauptung YAMAWAKI's, daß die Weckwirkung des Calciums aus der Magnesium-Narkose bei Kaninchen an die Intaktheit des Corpus striatum gebunden sei. Sie fanden vielmehr, daß bei dem "Mittelhirnkaninchen" ohne Thalamus, Striatum und Großhirn die Erweckung aus tiefer Magnesium-Narkose ebenso vollkommen, wie beim intakten Tier gelingt. Beim dezerebrierten Kaninchen wird die durch Magnesiumwirkung gelöste Enthirnungsstarre durch Calcium wiederhergestellt.

EISLER deutete 1928 an, daß in dem "biologischen Geschehen" nicht nur der bis zu diesem Zeitpunkt diskutierte Kalium-Calcium-Antagonismus, sondern vielmehr die Wechselbeziehungen zwischen Calcium und Magnesium eine Rolle spielen.

Genauere Untersuchungen über die einzelnen Narkosestadien und die Höhe des Magnesium-Blutspiegels wurden von TAYLOR und WINTER durchgeführt. Bei leichter Narkose (teilweise Ataxie der hinteren Extremitäten) wurde im Herzblut des Kaninchen 7 - 11 mg Mg/100 ml Serum gefunden; bei tiefer Narkose (vollständige Ataxie aller Extremitäten) betrug der Serum-Magnesium-Spiegel 18 - 21 mg %. An diesem Punkt sind die Kaninchen sehr nahe der tödlichen Dosis. Die Autoren wiesen auch auf die Tatsache hin, daß erhebliche Speziesunterschiede bei der Magnesium-Wirkung bestehen; Hunde benötigen z.B. im Vergleich zum Kaninchen einen viel höheren Blut-Magnesium-Gehalt, um leicht narkotisiert zu sein.

Von ULRICH und SHTERNOV (1929) wurde berichtet, daß zwischen den einzelnen Salzen des Magnesium Unterschiede in der Wirkungsintensität bestehen. Zwar führen alle zu einer Narkose, $\text{Mg}(\text{ClO}_3)_2$ ist jedoch viel weniger wirksam und toxisch als z.B. MgCl_2 . Nach ihrer Ansicht darf der Magnesium-

Effekt auch nicht als Coma mißverstanden werden: Reize würden von den Tieren bei der Narkose im Gegensatz zum Coma nicht mehr mit Reflexen beantwortet werden.

JOHNSON (1930) untersuchte die Wirkung von subcutanen Magnesium-Injektionen an Katzen, lehnt aber die Anwendung dieser Salze zu Narkosezwecken ab, weil der Wirkungseintritt zu langsam und die therapeutische Breite zu eng sei.

ZÖRKENDÖRFER (1930) fand, daß die Magnesium-Salze narkotisch wirksam wären, und zwar würden alle Teile des Nervensystems ziemlich gleichmäßig ihrer Erregbarkeit beraubt; eine besondere Affinität zu bestimmten Zentren oder Abschnitten des Gehirns bestehe nicht. Als Ursache der Magnesiumwirkung wird von ZÖRKENDÖRFER die besondere Neigung des Magnesium-Ions zur Bildung von Komplexverbindungen und Hydraten genannt, welche über eine große Haftfestigkeit verfügen.

CLOETTA und FISCHER (1930) führten durch intrazerebrale Injektionen (in die Infundibulargegend) konzentrierter $MgCl_2$ -Lösungen bei Tieren einen narkoseartigen Zustand herbei, der etwa 10 Minuten dauerte; dabei waren alle Reflexe aufgehoben. Nach dieser Zeit kehrte die Sensibilität allmählich zurück, es bestand aber noch ein schlafartiger Zustand, der sich dann allmählich verlor, so daß nach etwa 20 Minuten die Tiere sich wieder zu bewegen begannen. Im allgemeinen, berichten die Autoren, hätten sie eine stärkere Beeinflussung der Tiere durch Magnesium erwartet, da dieses als ausgesprochenes neurotropisches Ion bekannt sei und bei intravenöser und auch subcutaner Injektion viel stärkere Wirkungen entfaltet.

CALLISON und Mitarbeiter (1930) gehen von der Vorstellung aus, daß zwischen funktioneller Gewebeaktivität und dem Gehalt an Kalium und Calcium eine bestimmte Relation bestehe. Sie bestimmen deshalb die K- und Ca-Konzentrationen von Kaninchenhirnen, die während tiefer Magnesium-

Narkose getötet wurden. Sie stellten jedoch keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Kontrolltieren fest, obwohl sie Unterschiede zwischen Tätigkeits- und Ruhezustand erwartet hatten. Die Autoren schließen daraus, daß das Hirngewebe selbst während der Magnesium-Narkose keinen Veränderungen unterliegt, was seine normale Zusammensetzung anbelangt.

EV RAD (1931) untersuchte die Beeinflussung der Enthirnungsstarre durch Magnesium-Infusionen an Katzen. Dabei wurden die Magnesium-Salze bei den dezerebrierten Tieren wirksam gefunden, d.h. sie greifen an den tiefen, noch erhaltenen Zentren oder aber peripher an.

SUOMALAINEN, der den Serum-Magnesium-Spiegel des Igels während des Winterschlafes und während des normalen Schlafes untersuchte, fand gegenüber den Werten während des Wachzustandes und im Sommer eine Steigerung der Magnesium-Konzentration auf 170 %, wobei das Serum-Calcium nicht verändert wurde. SUOMALAINEN injizierte daraufhin diesen Tieren im Sommer subcutan $MgCl_2$: Sie fielen bald in ihren Kaltblüterzustand, wurden schlaff und empfindungslos, die Tiefe und Frequenz der Atmung nahm ab. Dieses interessante biologische Phänomen wurde mit der narkotisierenden Eigenschaft des Magnesiums zusammen gebracht.

Als Narkosemittel hat sich das Magnesium in den folgenden Jahren nicht behaupten können; es fehlte aber nicht an vielen weiteren Untersuchungen, die Klarheit über den Wirkungsmechanismus bringen sollten.

MOORE und WINGO (1941) fanden an Katzen und Hunden, daß die Schmerzreaktion, geprüft durch einen Hautschnitt oder durch intraarterielle Injektionen einer 0,46 %igen KCl-Lösung, bei einem Serum-Magnesium-Spiegel von 15 mg % aufgehoben wird. Konzentrationen von 23 mg % reichen völlig aus, um eine Laparotomie durchzuführen, bzw., eine 0,8 %ige intraarteriell injizierte KCl-Lösung ohne Schmerzempfindungen zu vertragen. Atem-

stillstand tritt bei 33 mg % ein. Die Autoren zeigten, daß hier die eigentliche Gefahr der Magnesium-Narkose liegt: Wurde nämlich die Atmung künstlich aufrecht erhalten, so konnte die Serum-Magnesium-Konzentration noch auf das Doppelte erhöht werden, ehe der Herztod des Tieres eintrat.

Eine interessante Beobachtung machten HOFF, SMITH und WINKLER (1940). Sie stellten fest, daß die Reihenfolge, in der die einzelnen Reflexe verschwinden, während der Magnesium-Narkose eine völlig andere ist, verglichen mit den gewöhnlichen Narkotika. Normalerweise wird der Patellarsehnenreflex besonders resistent gefunden, wogegen der Cornealreflex relativ schnell erlischt. Dieses gilt jedoch nicht für die Magnesium-Narkose. Die Serum-Magnesium-Konzentration, die nötig ist, um die neuromuskuläre Übertragung zu blockieren, muß um so höher sein, je größer die Entladungsfrequenz des entsprechenden Neurons ist. So erlischt z.B. der Patellarsehnenreflex, der eine niedrige Entladungsfrequenz (10 - 20 / sec) hat, bei einem Serum-Magnesium-Spiegel von etwa 10 mÄq/l; die Atmung, die von Tetani von 40/sec abhängig ist, wird bei 12 - 20 mÄq/l gehemmt, während der Cornealreflex (die Autoren nehmen 200 Impulse/sec an) erst bei 30 - 35 mÄq/l verschwindet. Bewußtlosigkeit und Atemstillstand liegen annähernd im gleichen Konzentrationsbereich (etwa bei 15 mÄq/l).

HOFF und Mitarbeiter schließen daraus, daß die Magnesium-Wirkung eher eine neuromuskuläre Blockade darstellt, als daß Magnesium auf das Zentralnervensystem wirkt. Ein zusätzlicher unbekannter Angriffspunkt im Gehirn könnte allerdings noch hinzukommen.

Auch CLOETTA, FISCHER und VAN DER LOEFF (1934, 1942) verneinen die Frage nach der zentralen Magnesium-Wirkung. Sie finden bei analytischen Untersuchungen des Gehirns nach Magnesium-Injektionen keine Anreicherung dieser Ionen. Ferner stellten

sie fest, daß bei intravenöser und subcutaner Magnesium-Narkose am Frosch die direkte Erregbarkeit des quergestreiften Muskels völlig intakt blieb, selbst wenn die faradische Erregbarkeit über den Nerven komplett aufgehoben war. Das Muskelgewebe selbst wird also von der Magnesium-Narkose direkt nicht betroffen. Nach den topographisch-analytischen Resultaten und den elektrischen Reizversuchen glauben die Autoren, mit Sicherheit festgestellt zu haben, daß die Magnesiumwirkung sich an der "Peripherie" äußert, worunter entweder das Erfolgsorgan, der Skelett- oder Herzmuskel selbst, oder die "Übergangsstelle" zwischen Nerven- oder Erfolgsorgan zu verstehen ist. Daß nicht der Muskel selbst, trotz Erhöhung seines Magnesium-Gehaltes der Wirkungsort der "Magnesium-Narkose" sein kann, zeigt die volle Erhaltung der direkten Muskelerregbarkeit, so daß nur die zum nervösen Apparat gehörende "Übergangsstelle" als Ort der Wirkung in Frage kommt. CLOETTA und Mitarbeiter nehmen einen Magnesiumgehalt von 8 mg % für die motorische Endplatte an; erreicht der Plasma-Magnesium-Spiegel 20 mg %, so wird die Impulsübertragung vom Nerven auf den Muskel blockiert. Dieser Vorgang soll von der Auswanderung der Mg-Ionen aus den Nervenendigungen in den Muskel begleitet sein. Die entstehende Lähmung ist "wie jede Potentialgiftwirkung dynamisch bedingt und infolgedessen reversibel."

1942, als die letztgenannten Autoren ihre noch etwas mystisch anmutenden Vorstellungen veröffentlichten, wurde von anderen bereits mit besseren Methoden das Problem der Magnesium-Narkose untersucht.

RUBIN und Mitarbeiter (1943) registrierten gleichzeitig das EEG und das EKG von Katzen, während sie Kalium-, Calcium- oder Magnesium-Salze intravenös injizierten. Dabei kam es unter dem Einfluß von K und Ca erst zu Veränderungen im EEG, wenn bereits ein intraventriculärer Block bzw. Herzstillstand eingetreten war. Magnesium beeinflusste das EEG deutlich im Sinne einer Frequenzverlangsamung schon lange bevor pathologische Veränderungen im EKG oder eine

Blutdrucksenkung festzustellen waren. Die Autoren diskutierten diese enge Beziehung zwischen Narkose und EEG-Veränderung als möglichen Beweis für eine zentralnervöse Magnesiumwirkung. BERTRAND und Mitarbeiter (1947) kamen unter etwas verschiedenen Versuchsbedingungen zu sinngemäß gleichen Befunden.

Intravenöse Injektionen von $MgCl_2$ führten bei Hunden (und auch anderen Tieren) zu einem Abfall der Körpertemperatur, gleichgültig, ob sich das Tier in einer warmen, kalten oder normalen Umgebungstemperatur befindet. HEAGY und BURTON (1948) analysierten dieses Phänomen näher und fanden, daß in kalter Umgebung eine Temperatursenkung durch Verminderung des Zitterns und der allgemeinen motorischen Aktivität erfolgt. In warmer Umgebung wird dieser Effekt durch vermehrtes Hecheln und zum Teil durch eine Vasodilatation erreicht. Die Autoren nehmen für die Abnahme des Zitterns eine curareartige Wirkung des Magnesiums an der neuromuskulären Bindung an; zusätzlich muß auch zentral die Temperatur-Regulierung gehemmt sein. Die Zunahme des Hechelns in der Wärme wird allein auf einen zentralen Mg-Effekt bezogen.

VERSTRAETEN (1949) durchströmte die Hirnventrikel von Hunden mit physiologischer Salzlösung und untersuchte nach Zugabe verschiedener Ionen deren Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch der Tiere. Hierbei zeigte sich, daß eine in der ionalen Zusammensetzung dem Liquor cerebrospinalis entsprechende Lösung den Sauerstoffverbrauch nicht beeinflusste. Erhöhung des Natriumgehaltes steigerte den O_2 -Verbrauch um 35 %, während eine Erhöhung des Calcium- wie auch der Magnesium-Konzentration eine erhebliche Abnahme des Sauerstoffverbrauches zur Folge hatte.

1949 wurden von ENGBAEK viele Untersuchungen durchgeführt, um die zentralen und peripheren Angriffspunkte des Magnesiums weiter zu differenzieren. Dabei wurde festgestellt, daß die relative Empfindlichkeit der Peripherie größer ist, als im Zentralnervensystem. Als Beweis dafür wird u.a. die

Reihenfolge, in der die Reflexe während der Magnesium-Narkose verschwinden, angeführt: Während der Äthernarkose werden der Stell- und Cornealreflex gleichzeitig und schon bei niedrigeren Konzentrationen als der Kneiff- und Konjunktivalreflex aufgehoben; unter der Magnesium-Narkose verschwinden die Stell- und Kneiffreflexe eher, als der Cornealreflex, was mit einer größeren Empfindlichkeit der Peripherie gegen Magnesium erklärt wird. Weiterhin wird anhand von Dosis-Wirkungskurven gezeigt, daß es bei 5,4 mMol Mg/l Plasma zu einer anfänglichen Schwellenerhöhung des Extensorreflexes kommt, wogegen der reine zentrale Magnesium-Effekt erst bei 6,8 mMol/l Plasma eintritt. Während über den Wirkungsmechanismus des Magnesium-Ionen im Gehirn durch diese Untersuchungen keine neuen Informationen gebracht wurden, werden für die peripheren Effekte mehrere Erklärungsmöglichkeiten zur Diskussion gestellt (Engbaek 1952): 1. Die Acetylcholinproduktion könnte reduziert sein; 2. Die Endplattenmembran könnte gehemmt sein, normal zu reagieren; 3. Die Erregbarkeit der Muskelfasermembran oder die Kontraktilität der Fasersubstanz könnte herabgesetzt sein. ENGBAEK selbst nimmt an, daß der Mg-Effekt vorwiegend in der "Endplattenmembran" lokalisiert sei, da die Empfindlichkeit gegen Acetylcholin herabgesetzt war. Die Frage, ob Magnesium wie Curarin das Endplattenpotential verhindert oder in einer anderen unbekannten Weise wirkt, wird offengelassen.

Daß Calcium die Magnesium-Wirkung in großem Umfang antagonisiert, wurde schon sehr früh entdeckt (Gates und Meltzer; Meltzer und Auer 1909; Starkenstein 1914) und ist später immer wieder bestätigt worden (16, 40, 54, 56, 76, 106, 136, 154, 188, 194). Bei mäßigen Magnesium-Dosen wird die Narkose durch intravenös appliziertes Calcium "mit der explosiven Geschwindigkeit einer Ionenreaktion" (Hackethal) aufgehoben. Dieser Antagonismus wird jedoch bei einem hohen Serum-Magnesium-

Spiegel schwächer (Meltzer u.a. 1908; Engbaek 1952). Calcium hebt dabei sowohl peripher als auch zentral die hemmende Magnesiumwirkung auf. Um nun zu beweisen, daß die Magnesium-Narkose aber auf zwei getrennt nebeneinander verlaufenden Prozessen beruht, d.h., daß sich der periphere Wirkungsmechanismus von dem im Zentralnervensystem unterscheidet, führten BORGLIN und LINDSTEIN (1949) folgende Versuche durch: Sie kombinierten Neostigmin mit zentral analeptisch wirkenden Pharmaka (Pentamethylentetrazol bzw. β -Phenylisopropylamin) und konnten auf diese Weise mit Magnesium anaesthesierte Kaninchen völlig wiedererwecken. Jede dieser Substanzen führte nur zu einem entsprechenden "Teilerfolg" (15, 77, 78, 106, 165, 173, 181).

NAESS (1951) wendet sich gegen die Gewohnheit, von einer curareartigen Wirkung des Magnesiums zu sprechen. Zwar wird sowohl durch Magnesium als auch durch Curare die neuromuskuläre Übertragung blockiert, es besteht jedoch ein großer Unterschied im Wirkungsmechanismus: Wie durch myographische Untersuchungen gezeigt werden konnte, hemmt Magnesium stark Reize mit niedriger Frequenz, während Curare vorwiegend diejenigen Kontraktionen verhindert, die durch sehr hohe Frequenzen hervorgerufen werden.

KRETSCHMAR und SCHIKORSKI (1952) glaubten eine "einfachere" Erklärung für die lähmende und zentral-anästhetische Wirksamkeit des Magnesiums gefunden zu haben. Sie gehen davon aus, daß eine Abnahme des Muskeltonus stets zu einer stufenweisen Abschaltung des Wachbewußtseins führt. Wenn eine unter Magnesium zunehmende Muskelentspannung eintritt, so wäre zu erwarten, daß diese auch rückwirkend die bisher vornehmlich zentral lokalisierte Bewußtseinsfunktion beeinflußt. Im Übrigen genüge es, schreiben die Autoren, bei der ursprünglichen Formulierung MELTZER's zu bleiben, wonach das Magnesium ganz allgemein die "Erregbarkeit herabsetzt."

BINET und BINET (1954) versetzten Kaninchen mit

langsamen intravenösen Infusionen einer isotonischen $MgCl_2$ - Lösung in einen Schlaf, bzw. einen Narkosezustand, der die Autoren besonders durch die dabei bestehende Hypothermie an den Winterschlaf anderer Tiere erinnerte. Ganz im Gegensatz zu anderen Untersuchern (47, 129, 161) fanden sie jedoch nach dem Einschlafen der Tiere neben der Aufhebung der Reflexe, auch ein Verschwinden des Cornealreflexes und zwar schon bei sehr niedrigem Magnesium-Plasma-Spiegel (12,3 mg %).

Den Nachweis der zentralnervös-lähmenden Eigenschaften des Magnesiums leiten VON HOF und SCHNEIDER (1952) aus dem Verhalten des galvanischen Hautreflexes und der verminderten Erregbarkeit bei den Elektroschockprüfungen ab. Durch Magnesium kommt es im Lähmungsstadium zu einer Abschwächung des galvanischen Hautreflexes bei Fröschen. Daraus wäre einmal ein zentraler Angriffspunkt des Magnesiums in Lähmungs-dosis abzulesen, denn das peripher lähmende Curarin läßt den galvanischen Hautreflex bestehen. Andererseits würde bei einem nur rein zentralen Angriffspunkt der galvanische Hautreflex bereits in einem viel früheren Stadium abgeschwächt bzw. aufgehoben werden, wie dieses z.B. bei den Narkotika üblich ist, die schon vor Eintritt einer vollen Lähmung den Reflex verhindern. Da dieses aber bei Magnesium nicht der Fall ist, kann es nicht allein zentral wirksam sein. Bei Elektroschockversuchen an Ratten fanden die Autoren eine Erhöhung der Krampfschwelle erst in Dosen, die bereits lähmend wirkten. Es wird dabei eine zentrale Hemmung der elektrischen Erregbarkeit durch Magnesium als wahrscheinlich angenommen; denn bei nur peripherer Lähmung würde sich lediglich das Krampfbild ändern, nicht aber eine Erhöhung der Schwelle eintreten.

Wie bereits erwähnt wurde, halten verschiedene Autoren einen bestimmten Calcium/Magnesium-Quotienten im Plasma für das auslösende Moment der Magnesium-Narkose (16, 35, 102, 154, 155, 166, 168, 194). SMITH (1951) und auch andere Untersucher (Strandbury, Wacker) sehen dagegen den Magnesium-Kalium-

Antagonismus als entscheidenden Faktor an. Wurde Magnesium parenteral appliziert, so fanden sie einen Abfall des Serum-Kaliums; der Grad dieses Abfalls ist zu vergleichen mit dem, der bei der Kalium-Mangel-Diät gesehen wird. In beiden Fällen kommt es zu Veränderungen der Atmung im Sinne einer Atemlähmung. Weiter wurde festgestellt, daß durch gleichzeitige Infusion von KCl die durch i.v. injiziertes Magnesium hervorgerufenen Wirkungen vollständig antagonisiert werden.

Eine leichte Narkose tritt beim Menschen dann ein, wenn die Magnesium-Konzentration des Plasmas 10 mg % erreicht hat, bei 15 mg % kommt es zur tiefen, reflexlosen Narkose und bei 20 mg % tritt Atemlähmung ein (Simon 1964). Mit Hilfe von Mikroinjektionsversuchen konnte gezeigt werden, daß Magnesium an der Nervenendplatte genauso wie Curare die Überleitung der Nervenregung auf die Muskelfaser blockiert. Die direkte depressive Wirkung des Magnesiums auf das Zentralnervensystem beruht nach SIMON auf einer Veränderung des Calciums in den Zellgrenzflächen, d.h. die Wirkung des Magnesiums beruht auf seinem Verhältnis zum Calcium.

2. Klinische Beobachtungen.

Bisher wurde nur von Untersuchungen berichtet, welche die Problematik der zentralen und peripheren Magnesiumwirkung vorwiegend aus der Sicht des Experimentatoren darstellen. Ihnen stehen die Beobachtungen anderer Autoren zur Seite, die aus der Sicht des Diagnostikers und Therapeuten Zustände und Folgen einer Hyper- bzw. Hypomagnesiämie bei Menschen und Tieren beschrieben (33, 36, 42, 43, 44, 54, 55, 99, 123, 124, 134, 137, 160, 167, 170, 176, 179, 181, 182).

1932 wurde zum erstenmal darauf hingewiesen, (Sjollem) daß bei der sogenannten Weidetetanie ("staggers") der Serum-Magnesium-Spiegel der Rinder auf ein Drittel des Normalwertes abgesunken ist. Die Tiere befinden sich in einem Zustand allgemeiner Übererregbarkeit, sie zeigen Muskelzuck-

kungen und Muskeltremor und oft tonisch-klonische Krämpfe.

Beim Menschen manifestiert sich ein Magnesium-Mangel mit ähnlichen Symptomen. FLINK u.a. stellten bei Patienten, die längere Zeit parenteral ernährt wurden, einen Magnesium-Mangel fest, der von groben Muskeltremor, Delirium, athetoiden und choreatiformen Bewegungen begleitet war. Andererseits wurde bei Patienten im Delirium tremens oder chronisch-alkoholischem Delirium stets niedrige Serum-Magnesium-Werte gefunden. Die Schwere der neurologischen Symptome war dabei proportional dem Ausmaß des Magnesium-Mangels. Von VALLEE und andere Autoren (43, 44, 134, 181) wurde immer ausdrücklich darauf hingewiesen, daß alle anderen Elektrolyte des Blutes, einschließlich Calcium, in normaler Konzentration vorlagen. Intravenöse oder intramuskuläre Injektionen von Magnesium-Salzen führten stets zu einer schnellen Wiederherstellung. SUTER und KLINGMANN fanden bei dem Magnesium-Mangel-Syndrom des Tieres trotz starker Erniedrigung des Serum-Magnesium-Gehaltes keine Abweichung vom normalen Gehalt dieses Ions im Gehirn. Sie halten es daher für unwahrscheinlich, daß Störungen im intracellulären Enzymsystem die Erscheinungen im Zentralnervensystem auslösen. Der eigentliche "Defekt" liegt in dem Mißverhältnis zwischen dem extracellulären und dem intracellulären Magnesium-Spiegel.

Wie zu erwarten ist, sind Zustände bestehender Hypermagnesiämie von einer Sedation, in schweren Fällen von einem tiefen Coma begleitet (33, 54, 55, 176, 181, 182).

Von SAEGESSER wurde 1938 $MgSO_4$ zur intralum-balen Injektionsbehandlung des Tetanus empfohlen. Das Magnesium habe eine selektive Wirkung auf die motorischen Nerven und ist in Bezug darauf von keinem anderen Mittel erreicht. Außerdem käme es noch zusätzlich zu einer Hemmung des Toxintrans-portes in der Nervenleitung.

HACKETHAL berichtete 1949 von mehr als 100

Operationen, bei denen sich Magnesium in Kombination mit Ennarcon zur Vollnarkose bewährt hatte. Dieses Phänomen, mit relativ geringen Magnesiummengen andere narkotisch wirksame Substanzen einzusparen, wurde schon früh beschrieben (27, 48, 192). 1913 bereits wiesen MELTZER und AUER darauf hin, daß bei $MgSO_4$ behandelten Tieren nur eine geringe Menge Äther notwendig wäre, um eine tiefe Narkose zu bewerkstelligen. Die entstehende Bewußtlosigkeit und Anästhesie bezogen die Autoren auf das Magnesium und nicht auf die Ätherwirkung. Auch später wurde Magnesium immer wieder zur Narkoseunterstützung empfohlen (139, 148). Noch 1953 beschrieb JÜNGLING eine Narkoseart, bei der als Basisrelaxans $MgSO_4$ in Kombination mit Decacuran und Jenacain als Narkotica verwendet wurde. Diese Narkosemethode sollte besonders bei Risikofällen allen anderen überlegen sein, was Erschlaffung, Bewußtseinsverlust während der Operation und Schmerzfreiheit nach dem Eingriff anbelangt.

BRONISCH (1955) und HOPF (1955) halten das Magnesium weiterhin für die Tetanusbehandlung geeignet, weil es gute curarisierende und narkotisierende Eigenschaften besitzt (siehe auch Blake, McNeile, Meltzer etc.). Sie wenden sich lediglich gegen die intralumbale $MgSO_4$ -Applikation, da diese mit zu großen Gefahren verbunden sei (Rückenmarks- und Caudaschädigungen).

Nach PRITCHARD (1955) bleibt das Magnesiumsulfat das am häufigsten angewandte Mittel bei den vielen Behandlungsmöglichkeiten in der Therapie von Schwangerschaftstoxikosen. In allen von dem Autor beschriebenen Fällen konnte durch Magnesium bei präeklampsischen Fällen Konvulsionen verhindert, bei eklampsischen Fällen weitere Konvulsionen vermindert werden. Eine Erklärung für den Mechanismus dieses krampfverhütenden Magnesium-Effektes kann nicht gefunden werden. Sicher ist jedoch, daß die antikonvulsive Wirkung nicht von der geringfügigen hypotensiven Wirkung abhängt. Daß auch die dem Magnesium zugeschriebene curareartige Wirkung in

der Peripherie nicht für die Verhinderung von Krämpfen verantwortlich gemacht werden kann, zeigt die Tatsache, daß in den meisten Fällen der behandelten Patienten der Patellarsehnenreflex normal ausgelöst werden konnte.

POLAK und Mitarbeiter beschrieben 1957 die analgetische Wirkung des Magnesium-Sulfates bei schmerzhaften Erkrankungen des Bewegungsapparates. Durch das Magnesium-Ion würde die Reizbarkeit der zentralen und spinalen Reflexzentren herabgesetzt; bei wachsender Dosierung käme es der Reihe nach zur Lähmung perzeptiver, dann sensorischer und zuletzt motorischer Hirnzentren. Die Autoren sahen nach der intravenösen bzw. intramuskulären Magnesiumsulfat-Therapie in 60 % der Fälle bei nicht entzündlichen, schmerzhaften Gelenk- und Nervenerkrankungen des Bewegungs- und Stützapparates symptomatische Schmerzlinderung.

b. in vitro-Untersuchungen

Von DICKENS und GREVILLE (1935) wurde mit der Warburg-Methode der Sauerstoffverbrauch von Kaninchen-Großhirnrindenschnitten gemessen. Während sie durch Zugabe von Kalium zum Inkubationsmedium einen Anstieg der Gewebeatmung erreichten, sahen sie eine Abnahme der Respirationsrate, sowohl durch Calcium, wie auch durch Magnesium. In diesem System stellten sie außerdem einen Wirkungsunterschied zwischen den einzelnen Magnesium-Salzen fest: $MgCl_2$ senkte die QO_2 -Werte weniger stark als $MgSO_4$.

Zu ähnlichen Befunden mit der gleichen Methode gelangte JOWETT 1938. Er prüfte die Wirkung verschiedener Narkosemittel (u.a. Luminal, Evipan, Avertin und Magnesium) auf den Sauerstoffverbrauch von Rattenhirnschnitten. Alle genannten Substanzen, die in Konzentrationen, wie sie während der Narkose in vivo vorkommen können, der Badlösung zugesetzt wurden, führten zu einer Verminderung der Respirationsrate zwischen 6 - 32 %. JOWETT nahm an, daß der Wirkungsmechanismus dieser Substanzen in einer

Hemmung der Glukose-Oxydation gesehen werden müsse.

PEIS, HALL und FIELD untersuchten 1948 die Magnesium-Wirkung in vitro. Unter anderem wurde mit der Warburg-Methode der Sauerstoffverbrauch und die anaerobe Glykolyse von Rattenhirnschnitten unter dem Einfluß verschieden hoher Magnesium-Konzentrationen im Inkubationsmedium gemessen. Bis zu $8,75 \times 10^{-5}$ m konnte der Mg-Gehalt in der Krebs-Ringer-Phosphat-Lösung erhöht werden, ohne daß der O_2 -Verbrauch verändert wurde. Eine weitere Konzentrationssteigerung (bis zu $29,2 \times 10^{-5}$ m) hatte ein mäßiges Abfallen der QO_2 -Werte zur Folge. Diesen Befunden entsprechend kam es zu einem Anstieg der anaeroben Glykolyse. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen später auch andere Untersucher (Gore und McIlwain 1952).

HARRIS und SONNENBLICK (1955) finden bei der Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit in den einzelnen Enzymsystemen antagonistische Wirkungen von Calcium und Magnesium. Für die Erklärung des Wirkungsmechanismus von Calcium und Magnesium nehmen sie an, daß aus der Änderung des Gleichgewichtes beider Ionen eine Aktivierung bzw. Hemmung verschiedener Komponenten des gleichen Enzymsystems resultiert.

Im Gegensatz zu früheren Untersuchern (17, 23, 108, 155) fand BIESOLD (1963) eine Erhöhung des Magnesium-Gehaltes und eine Erniedrigung des Calcium-Gehaltes im Gehirn von Ratten, denen hochprozentige $MgSO_4$ -Lösung i.p. appliziert wurde. Magnesium und Calcium seien auf Grund von Verteilungsstudien überwiegend an isolierte subzelluläre Partikel gebunden. Die höchste Konzentration von Magnesium findet sich in der Mikrosomenfraktion, die von Calcium in der Mitochondrienfraktion. Es wird daraus geschlossen, daß biochemische Reaktionen die in subzellulären Partikeln lokalisiert sind, durch Änderungen des Erdalkaligehaltes beeinflusst werden können. BIESOLD untersuchte weiter an isolierten Hirnschnitten den Einfluß verschiedener Konzentrationen von Magnesium auf die Regulation des Energiestoffwechsels. Er fand, daß die Erhöhung

der Magnesium-Konzentration zu einer Verminderung des Sauerstoffverbrauches bei einer gleichzeitigen geringen Verminderung energiereicher Metabolite führt.

HONDA (1965), der ebenfalls an isolierten Hirnschnitten den O_2 -Verbrauch untersuchte, konnte durch Erhöhung des Magnesium-Gehaltes im Inkubationsmedium keine Änderung der QO_2 -Werte feststellen. Wurde jedoch durch Zugabe von 20 - 100 mM KCl die Respirationsrate des Hirngewebes stimuliert, so kam es unter Einfluß von Magnesium zu einer Hemmung des durch den K-Effekt gesteigerten O_2 -Verbrauches.

In den letzten Jahren versuchten einige Autoren über das Azetylcholin die Magnesium-Effekte zu erklären. An der neuromuskulären Übertragung ist die freigesetzte ACH-Menge in einer funktionellen Abhängigkeit von der relativen Menge anwesender Ca^{2+} bzw. Mg^{2+} -Ionen (29, 30, 49, 74, 164, 167). Durch Erhöhung der Magnesium-Konzentration kommt es zu einer geringeren Freisetzung von Überträgersubstanzen an den motorischen Nervenendigungen. Hinzu kommt, daß Magnesium-Ionen die depolarisierende Wirkung von Azetylcholin an der Endplatte herabsetzen und die Erregbarkeit der Muskelfasermembran dämpfen.

II. Fragestellung

Aus der Literatur ist bekannt, daß Magnesium die Erregbarkeit des zentralen und des peripheren Nervensystems herabsetzt. Von verschiedenen Untersuchern wird jedoch immer wieder betont, der Wirkungsmechanismus der Magnesium-Ionen im Zentralnervensystem sei ein anderer, als der der üblichen Narkosemittel. Es sollten daher Versuche durchgeführt werden, die den Einfluß des Magnesiums auf die Nervenzellen bei verschiedenen Funktionszuständen sichtbar machen und einen Vergleich mit anderen narkotisch wirksamen Substanzen zulassen. Als geeignetes Versuchsobjekt erwies sich isoliertes Hirngewebe. Von McILWAIN (111, 112, 113, 115, 117) und von KLAUS (91, 92) konnte gezeigt werden,

daß durch geeignete elektrische Stimulation von Hirnschnitten Veränderungen hervorgerufen werden, die man als Tätigkeits- oder Funktionsstoffwechsel bezeichnen kann, da es hierbei gegenüber dem Ruhezustand zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches, Energiestoffwechsels und Elektrolytumsatzes kommt, was mit in vivo Verhältnissen vergleichbar wäre.

Es wurde deshalb an ruhenden und elektrisch stimulierten Hirnschnitten unter optimalen in vitro-Bedingungen der Sauerstoffverbrauch (als Maß der funktionellen Aktivität), die cellulären Ionenkonzentrationen und die transmembrane Austauschgeschwindigkeit für radioaktives Kalium unter Kontrollbedingungen, sowie unter dem Einfluß einer extracellulär erhöhten Magnesium-Konzentration gemessen. Da dem cellulären Calcium eine große Bedeutung bei der Regulation des Funktionszustandes aller erregbarer Gewebe zukommt, wurde auch das Verhalten des cellulären Calcium-Haushaltes (Ca-Konzentration, Ca-Umsatz) unter der Einwirkung der Magnesium-Ionen untersucht.

B. Methoden

I. Messung des Sauerstoffverbrauches.

Zur Messung des Sauerstoffverbrauches wurden Hirnschnitte von Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 300 bis 350 g verwendet. Die Tiere wurden durch Genickschlag getötet und dekapitiert. Nach Entfernen des Fells mit einer Schere wurde das Schädeldach mit einer Zange eröffnet und dann mit einer Pinzette abgehoben. Die Dura mater wurde durchschnitten, das Gehirn an der Medulla oblongata durchtrennt, aus der Schädelhöhle herausgenommen und in eine Petrischale gelegt, in welcher sich sauerstoffgesättigte Krebs-Ringer-Phosphat-Lösung bei Zimmertemperatur befand; makroskopisch sichtbar verletzte Gehirne und solche, die stark hämorrhagisch waren, wurden verworfen.

Das Gehirn wurde dann für einige Sekunden auf einen Korkblock gelegt; von der Großhirnrinde beider Hemisphären wurden mit einer Rasierklinge etwa 0,2 bis 0,4 mm dicke Schnitte gewonnen. Dabei wurde sorgfältig darauf geachtet, daß nur solche Schnitte zur weiteren Verarbeitung verwendet wurden, an denen man makroskopisch keine Anteile des Marks feststellen konnte. Je nach der Größe der einzelnen Schnitte wurden zwei oder drei von ihnen in die von KLAUS (92) angegebenen Platin-Gitter-Elektroden gelegt und in entsprechende speziell angefertigte Warburggefäße eingebracht. Vom Töten der Tiere bis zur Inkubation des Hirngewebes in der Krebs-Ringer-Phosphat-Lösung vergingen maximal 5 Minuten. Mit diesen Elektroden wurden die Hirnschnitte mit alternierenden Kondensatorentladungen gereizt. Das Reizgerät lieferte Impulse mit einer Frequenz von 100/sec, einer Zeitkonstanten von 0,4 msec und variabler Intensität. (Näheres über die Schaltung und den Bau des Reizgerätes und die Warburggefäße bei KLAUS 1964; weitere Literatur: 111, 115, 122.)

Als Inkubationsmedium diente bei den Warburg-

Versuchen eine modifizierte Krebs-Ringer-Phosphat-Lösung mit folgender Zusammensetzung:

1000 Teile einer 0,9 %igen NaCl -Lösung (0,154 molar)
40 Teile einer 1,15%igen KCl -Lösung (0,154 molar)
15 Teile einer 1,22%igen CaCl_2 -Lösung (0,11 molar)
10 Teile einer 3,82%igen MgSO_4 -Lösung (0,154 molar)
und 210 Teile eines Phosphatpuffers (0,1 molar).

Der pH-Wert wurde auf 7,4 eingestellt; als Substrat wurde der Krebs-Ringer-Phosphat-Lösung 1 g Glukose/l (= 10 mMol Endkonzentration) zugesetzt. Magnesium, das in der Krebs-Ringer-Phosphat-Lösung in einer Konzentration vom 0,78 mMol vorliegt, wurde in den Warburg-Versuchen auf 7,8 und 15,6 mMol erhöht.

In die Warburggefäße wurden jeweils 3,5 ml einer sauerstoffgesättigten Krebs-Ringer-Phosphat-Lösung einpipettiert (Kontrollversuche) bzw. die Krebs-Ringer-Phosphat-Lösung mit entsprechend erhöhtem Mg-Gehalt. Das entstehende CO_2 wurde von einem mit 0,2 ml einer 20 %igen KOH-Lösung getränkten Filterpapierstreifen adsorbiert. Die Gefäße wurden nach Anschließen an die Manometer mit reinem Sauerstoff gefüllt. Die Schüttelfrequenz betrug 84 - 88 /min, die Versuchstemperatur lag bei 37°C. Während der 30-minütigen Voräquilibration der Hirnschnitte blieben die Manometer offen. Nach Schließen der Manometerhähne wurde alle 5 Minuten der Manometerstand abgelesen. Nach einem 30 Minuten dauernden Vorlauf wurden die Hirnschnitte z.T. elektrisch gereizt, andere als ruhende Kontrollen behandelt. Am Versuchsende wurden die Schnitte aus den Elektroden entfernt, in vorgewogene Schälchen gelegt und zur Ermittlung des Trockengewichtes für mehrere Stunden im Trockenschrank (bei 100 - 120°C) bis zum Erreichen der Gewichtskonstanz getrocknet.

Der Sauerstoffverbrauch wurde nach Berücksichtigung der Thermobarometerkorrekturen aus den Manometerablesungen, den Gefäßkonstanten und dem Trockengewicht der Gehirnschnitte errechnet und als QO_2 -Wert = $\mu\text{lO}_2/\text{mg Trockengewicht} \times \text{Stunde}$ angegeben.

II. Messung des Wasser- und Elektrolytgehaltes.

Die Hirnschnitte wurden für 15 Minuten zur Äquilibration in normale carbogendurchperlte Tyrodelösung bei 37°C gebracht. Die Tyrodelösung war folgendermaßen zusammengesetzt: 0,8 g NaCl; 0,4 g KCl; 0,2 g CaCl_2 ; 0,1 g MgCl_2 ; 1,0 g NaHCO_3 ; 0,05 g NaHPO_4 ; Glukose 2,0 g; Aqua dest. ad 1000,0 ml. Diejenigen Präparate, die elektrisch stimuliert werden sollten, wurden von Anfang an gereizt. (Reizqualitäten wie bei den Warburg-Versuchen; siehe dort). Anschließend kamen die Schnitte entweder in Kontrolltyrodelösung oder in Tyrodelösung mit 20-fach erhöhter Mg-Konzentration, aus der sie nach bestimmten Zeiten (0; 5; 10; 30 und 60 Minuten) zur weiteren Verarbeitung herausgenommen wurden. Um die oberflächlich anhaftende Flüssigkeit zu entfernen, wurden die Hirnschnitte nach Entnahme in kleinen Porzellanschälchen mit Blaubandfilterstreifen Nr. 5893 abgetupft. Danach wurde sofort das Feuchtgewicht bestimmt und schließlich das Trockengewicht festgestellt, indem die Schnitte bis zur Gewichtskonstanz im Trockenschrank (2-3 Stunden bei 110°C) getrocknet wurden. Aus der Differenz zwischen Feucht- und Trockengewicht errechnete sich der Wassergehalt, der in ml/100 g FG angegeben wurde. Zu den Präparaten wurden dann 0,3 - 0,5 ml eines Gemisches aus konzentrierter Perchlorsäure und konzentrierter Salpetersäure (zu gleichen Teilen) pipettiert. Danach kamen die Proben zur Veraschung in einen Aluminiumblock, der von einer elektrischen Platte langsam bis zu 350°C aufgeheizt wurde. Wenn die Säure vollständig verdampft war, wurden die Proben herausgenommen.

Die Veraschungsrückstände wurden mit je 0,5 ml n HCl aufgelöst und mit bidestilliertem Wasser zu 10 2,5 ml aufgefüllt. Die Kalium- und Natrium-Konzentrationen wurden flammenphotometrisch mit dem "Eppendorf" Flammenphotometer (Firma Netheler & Hinz, Hamburg) bestimmt. Mit K-Standardlösungen (0,5 - 2,5 mÄq/l)

wurden Eichkurven aufgenommen, aus denen die jeweilige K- bzw. Na-Konzentration der einzelnen Proben abgelesen werden konnte. Unter Berücksichtigung der Verdünnung wurden die Werte auf das Feuchtgewicht, bzw. das intracelluläre Zellwasser bezogen.

Die Calcium-Bestimmung ging mit der Messung des ^{45}Ca -Umsatzes parallel (siehe ^{45}Ca -Umsatz). Dabei wurde nach Veraschen der Proben und Auflösen mit je 0,5 ml einer 0,1 n HCl-Lösung und 2 ml Äthanol (96%) 1 ml für die radioaktive Messung entnommen; die verbliebenen 1,5 ml wurden erneut im Trockenschrank oder in einem elektrisch geheizten Veraschungsblock eingedampft. Nach dieser Veraschung wurden die Rückstände erneut mit 0,5 ml einer n HCl-Lösung aufgelöst und mit Aqua bidestillata 10 auf 2,5 ml aufgefüllt. Davon wurden 2 ml entnommen, in einer geeigneten Küvette mit 1 ml eines Indikatorgemisches (0,5 ml einer 3 m NaOH, 0,1 ml einer 0,4 mM Calcein-Lösung (Firma Fluka. Buchs/Schweiz) und 0,4 ml Aqua bidest versetzt und sofort im Fluoreszenzansatz des Beckman-Spektralphotometers DU durch Dauerinfusion einer 0,0002-molaren Lösung des Na-Salzes der Äthlen-diamintetraessigsäure (Titriplex III, Firma Merck, Darmstadt) titriert. Die Titrationskurven wurden dabei auf einem Direktschreiber registriert; später wurde durch graphische Auswertung der Endpunkt bestimmt. (Eine ausführliche Darstellung dieser Ca-Bestimmungsmethode findet sich bei KLAUS, 1962).

III. Messung des K - Umsatzes.

a. ^{42}K - Aufnahme.

In den ^{42}K -Aufnahmeversuchen wurde die radioaktive Markierung des cellulären Kaliums in Abhängigkeit von der Inkubationszeit in ^{42}K -haltiger carbogengesättigter normaler Tyrodelösung und Tyrodelösung mit $20 \times (\text{Mg})$ bei 37°C gemessen. ^{42}K wurde als Chlorid vom Radiochemical Centre in Amersham, England, bezogen. Für jede Meßserie wurden aktive Badlösungen hergestellt, bei denen abhängig von der jeweils bestehenden spezifischen Aktivität des ^{42}K 25-50 % des normalen inaktiven K durch ^{42}K ersetzt wurden. Die in der üblichen Weise gewonnenen Hirnschnitte wurden zunächst während 30 Minuten in inaktiver Tyrodelösung praeinkubiert. Bei denjenigen Hirnschnitten, die später elektrisch stimuliert werden sollten, wurde bereits nach 15 Minuten mit der Reizung begonnen (Reizqualität s.o.). Dann wurden sie zur "Aufladung" in die ^{42}K -haltige Tyrodelösung umgesetzt. Die Gesamtaufladezeit betrug 1 Stunde, wobei jeweils in 5-Minuten-Perioden die in das Präparat aufgenommene Aktivität gemessen wurde. Zu diesem Zweck wurden die Hirnschnitte aus dem aktiven Bad herausgenommen, 10 Sekunden lang zur Entfernung der oberflächlich anhaftenden Aktivität in inaktiver Tyrodelösung gespült und schließlich in eine Meßkammer eingesetzt, die 5 ml inaktive carbogengesättigte Tyrodelösung von 37°C enthielt. Unter dem mit einem Glimmerfenster versehenen Boden der Meßkammer befand sich ein Geiger-Müller-Endfensterzählrohr (Typ FHZ 11), das an ein Zählgerät FH 49 der Firma Friesseke & Höpfner angeschlossen war, mit dem während einer Minute die Aktivität des Präparates gemessen wurde. Danach wurden die Hirnschnitte zur weiteren Aufladung in das aktive Bad zurückgebracht. Für eine weitere Minute wurde die während der Meßperiode in die 5 ml inaktive Tyrodelösung abgegebene Aktivität gemessen (= Leerwert), die später von der Gesamtaktivität abgezogen wurde, da es sich dabei nur um extracel-

luläres ^{42}K handelt (Klaus, 1964). Aus dieser Differenz (Gesamtaktivität - Leerwert) ergab sich die celluläre Aktivität, d.h. der Grad der radioaktiven Markierung des intracellulären K auf Grund des transmembranen K-Austausches. Am Versuchsende wurden die Hirnschnitte aus den Elektroden entfernt, mit Filterpapier abgetupft und anschließend die Feuchtwichte bestimmt. Der Endwert der intracellulären Markierung jedes einzelnen Präparates nach der 60 Minuten langen Aufladepériode wurde ermittelt; danach wurden sämtliche Einzelwerte der jeweiligen Aufladekurve in Prozentwerten der intracellulären Markierung umgerechnet.

b. ^{42}K - Abgabe.

Die Hirnschnitte wurden zunächst für 30 - 60 Minuten in carbogengesättigter inaktiver Tyrodelösung bei 37°C praeinkubiert. Dann kamen sie unter den verschiedenen Bedingungen (Ruhe; Reizung; Kontrolltyrodelösung; Tyrodelösung mit 20-fach erhöhter Mg-Konzentration) zur "Aufladung" in entsprechende ^{42}K -haltige Badlösungen und zwar für eine Dauer von 45-60 Minuten. Die "aufgeladenen" Präparate wurden dann zur Entfernung der oberflächlich anhaftenden Aktivität durch Schwenken (10 sec) in inaktiver Tyrodelösung gespült und danach in eine Plexiglaskammer gebracht, die kontinuierlich mit inaktiver Tyrodelösung durchströmt wurde. Eine Schlauchpumpe (Sigmamotor) saugte mit konstanter Geschwindigkeit (23 ml/min) die Badlösung aus der Meßkammer, während der Zufluß der inaktiven Tyrodelösung über eine Pegelregelungsanlage elektronisch gesteuert wurde. Die Tyrodelösung wurde bereits vor dem Eintritt in die Meßkammer mit Carbogen durchperlt und auf 37°C erwärmt. Der Boden der Plexiglaskammer bestand aus einem Glimmerfenster, unter dem sich ein Geiger-Müller-Endfensterzählrohr zur Messung der Aktivität des Hirngewebes befand (s.o.). Die Impulsrate wurde auf einem Direktschreiber (FH 585 der Firma Friesseke & Höpfner) fortlaufend für eine Zeitdauer von 0-30 Mi-

nuten registriert. Nach Nulleffekt- bzw. Totzeitkorrekturen wurde für jede Minute die Aktivität des Präparates in Prozent der Ausgangsaktivität zum Zeitpunkt Null errechnet, so daß ein Vergleich aller Versuche unter den verschiedenen Bedingungen möglich war. Außerdem wurde die Aktivitätsabnahme der einzelnen Präparate in einem halblogarithmischen Koordinatensystem aufgezeichnet und durch graphische Auswertung der einzelnen Geraden die Halbwertszeit der ^{42}K -Abgabe ermittelt. (Methodische Einzelheiten und Berechnungen s. KLAUS, 1964).

IV. Messung des Ca - Umsatzes.

a. ^{45}Ca - Aufnahme.

Das Prinzip der Versuchsdurchführung entspricht dem der Messung des ^{42}K -Umsatzes; die Hirnschnitte wurden in der üblichen Weise hergestellt, in Platinelektroden eingelegt und bei 37°C in carbogengesättigter inaktiver Tyrodelösung praeinkubiert. Alle Hirnschnitte wurden zunächst im inaktiven Bad 30 Minuten lang voräquiliбриert; bei denjenigen Schnitten, die elektrisch stimuliert werden sollten, wurde bereits nach 20-minütiger Voräquiliбration mit der Reizung begonnen. Die Reizqualitäten blieben die gleichen, wie oben bereits definiert (siehe Warburg-Versuche).

Alle Lösungen wurden während der ganzen Versuchsdauer mit Carbogen durchperlt. Dann wurden die Hirnschnitte zur Messung der ^{45}Ca -Aufnahme in ^{45}Ca -haltige Tyrodelösung verbracht. (^{45}Ca wurde als Chlorid in wässriger Lösung vom Radiochemical Centre Amersham, England, bezogen). Wegen der hohen spezifischen Aktivität der ^{45}Ca -Stammlösung (2,4 m C Ca/mg) kam es zu einer nur sehr geringfügigen Veränderung der Ca-Konzentration in der Tyrodelösung, die nicht weiter berücksichtigt werden mußte.

Die Hirnschnitte befanden sich zu einem Teil in dem ersten aktiven Bad (Kontrolle; Ruhe und

Reizung) und zum anderen Teil in dem zweiten aktiven Bad (20-fache Mg-Konzentration; Ruhe und Reizung). In bestimmten Zeitabständen (nach 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten) wurden die Schnitte aus den Bädern herausgenommen und ohne inaktive Spülperiode sofort in kleine Porzellanschälchen überführt. Dort wurden sie mit Blaubandfilterpapier (Nr. 5893) abgetupft und sofort in vorgewogene Röhrchen gebracht. Um einen Gewichtsverlust durch Verdunsten zu vermeiden, wurden diese gleich mit Gummistopfen verschlossen. Alle Röhrchen wurden dann erneut gewogen, um das Feuchtgewicht der Hirnschnitte festzustellen. Nach dem Wiegen wurden die Proben naß verascht (Methode s.o.). Wenn die Säure vollständig verdampft war, wurden die Proben aus dem Aluminiumblock herausgenommen und mit 0,5 ml einer normalen HCl-Lösung aufgelöst. In jedes Röhrchen wurden 2 ml einer 96%igen Äthanollösung dazu pipettiert. Für die radioaktive Messung wurde dann je 1 ml entnommen; die verbliebenen 1,5 ml wurden zur Ca-Konzentrationsbestimmung verwendet (s.o.).

Zu der 1 ml-Probe wurden in ein Kunststoffmeßgefäß 1 ml Äthanol (96 %ig) und 8 ml eines Toluol-Dioxan-PPO-Gemisches (= Dioxan p.a. und Toluol p.a. je 1 Liter mit 3 g Diphenyloxalol als Scintillator) einpipettiert. Nach Verschließen der Gefäße wurde die Aktivität mit einem Flüssigkeitsscintillationspektrometer (Firma EKCO, Modell N 664 A) gemessen. Zur Korrektur des Fluoreszenzlöscheffektes durch Störsubstanzen aus dem Gewebe oder den Reagentien (= "quenching effect") enthielt jeder Versuchsansatz noch folgende Proben:

- a. Hirnschnitte (Größe und Gewicht wie üblich), die sofort nach der Präparation ohne Aktivitätszusatz aufgearbeitet wurden.
- b. Hirnschnitte (wie a), zu denen 0,1 ml "aktive" Tyrodelösung (= Kontroll-Tyrodelösung) einpipettiert wurde.

c. Hirnschnitte (wie a), zu denen 0,1 ml "aktive" Tyrodelösung mit 20-fach erhöhtem Mg-Gehalt einpipettiert wurde.

Schließlich wurden noch in je zwei Röhrchen je 0,1 ml aktive Tyrode bzw. aktive Tyrode mit 20-fach erhöhter Mg-Konzentration allein einpipettiert, die als Aktivitätsstandard für die jeweilige Meßserie verwendet wurden.

Die Aktivitäten wurden als Impulse pro 100 Sekunden ermittelt und nach Abzug des Nulleffektes auf das Feuchtgewicht der entsprechenden Hirnschnitte bezogen; dann wurde der Fluoreszenzlöscheffekt berücksichtigt und die erhaltenen Werte auf eine theoretische Aktivität der Tyrodelösung von 10^6 Imp/100 sec x ml umgerechnet. Auf diese Weise konnten die Ergebnisse der einzelnen Meßserien miteinander verglichen werden. Die Gewebeaktivität (Imp/sec x g FG) wurde weiterhin auf den Ca-Gehalt der einzelnen Gewebeproben bezogen (Imp/100 sec x u Äq Ca) und dann diese spezifische Aktivität des Gewebes (SA_G) prozentual zur entsprechend berechneten spezifischen Aktivität der jeweiligen Tyrodelösung (SA_T) angegeben.

b. ^{45}Ca - Abgabe.

Die Hirnschnitte wurden nach der oben beschriebenen Methode hergestellt und 60 Minuten lang in aktiver Tyrodelösung mit oder ohne erhöhtem Magnesium-Gehalt aufgeladen. Nach Umsetzen in Bäder mit inaktiver Tyrodelösung wurden in bestimmten Zeitabständen (nach 5, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten) die Hirnschnitte herausgenommen und unter den gleichen Bedingungen wie bei den Aufnahmeversuchen weiter verarbeitet und die spezifische Aktivität ermittelt. Die spezifischen Aktivitäten der Gewebe wurden unter Berücksichtigung der oben genannten Korrekturen in Prozent der Ausgangsaktivitäten derjenigen Präparate einer jeden Serie angegeben, die 60 Minuten lang "aufgeladen", jedoch nicht inaktiv gespült wurde. Aus den ^{45}Ca -Abgabekurven und dem jeweiligen Ca-Gehalt der Pro-

den wurde die Größe des Verteilungsraumes und das Ausmaß der radioaktiven Markierung der einzelnen Ca-Fraktionen errechnet. (Einzelheiten der Berechnungen: KLAUS, 1964).

V. Statistische Bearbeitung der Versuchsergebnisse.

Aus den zusammengehörigen Meßwerten einer jeden Versuchsgruppe wurden im allgemeinen Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte errechnet. Mittelwertsvergleiche (Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen) wurden nach dem Student-Test durchgeführt, hierbei wurden die P-Werte ermittelt. P-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant bezeichnet, P-Werte über 0,05 als nicht signifikant angesehen.

C. Ergebnisse

I. Sauerstoffverbrauch.

Unter Kontrollbedingungen betrug bei den Warburg-Versuchen der Sauerstoffverbrauch der ruhenden Hirnschnitte während der ersten 30 Minuten dauernden Meßperiode $10,8 \pm 0,43 \mu\text{l/mg TG} \times \text{h}$ ($n = 72$). Im gleichen Bereich lag der Sauerstoffverbrauch im Ruhe-Vorlauf der gereizten Präparate; er betrug $11,1 \pm 0,4 \mu\text{l/mg TG} \times \text{h}$ ($n = 36$). Elektrische Reizung (alternierende Kondensatorentladungen mit einer Frequenz von 100/sec, einer Zeitkonstanten von 0,4 m sec und einem Spitzenpotential von 7,5 V) führte zu einer Zunahme der Gewebeatmung auf $15,3 \pm 0,4 \mu\text{l/mg TG} \times \text{h}$ ($n = 72$); dieses bedeutet, daß der Sauerstoffverbrauch auf annähernd 140 % des Ruhewertes gesteigert wurde ($P < 0,0005$). (Abbildung 1).

Bei den Versuchen mit 10-fach erhöhter Mg-Konzentration im Inkubationsmedium fand sich ein Ruhesauerstoffverbrauch, der nicht von dem der Kontrollversuche abwich: Während der gesamten Meßperiode betrug er $10,8 \pm 0,5 \mu\text{l/mg TG} \times \text{h}$ ($n = 53$). Übereinstimmend damit war die Höhe des Sauerstoffverbrauches der gereizten Hirnschnitte während des Ruhe-Vorlaufes; sie lag ebenfalls bei $10,8 \pm 0,5 \mu\text{l/mg TG} \times \text{h}$ ($n = 36$). Durch elektrische Stimulation konnte die Gewebeatmung jedoch nur auf $12,4 \pm 0,4 \mu\text{l/mg TG} \times \text{h}$, d.h. auf 115 % des Ruhewertes angeregt werden. ($P < 0,01$).

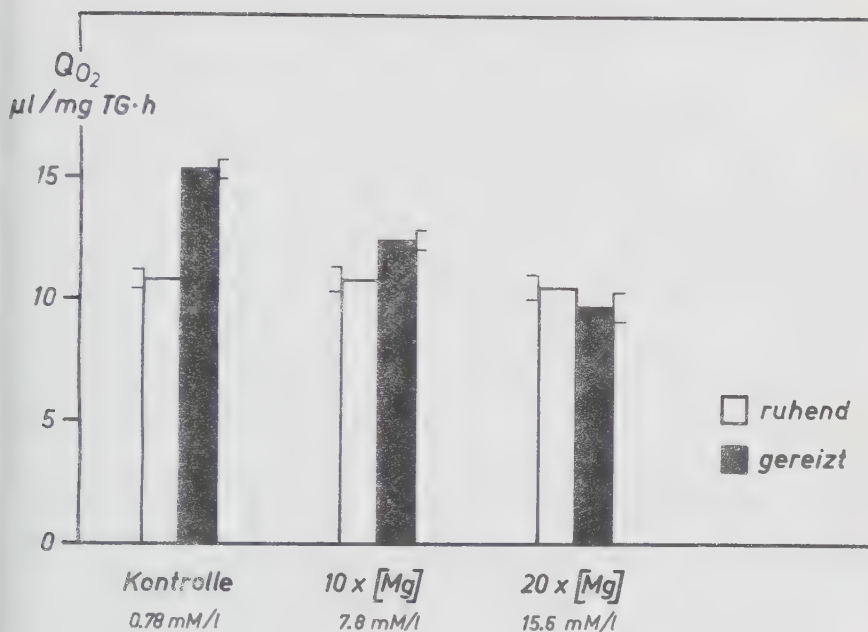


Abb. 1: Mittlere Werte für die Höhe des Sauerstoffverbrauches (Q_{O_2} in $\mu\text{l O}_2/\text{mg}$ Trockengewicht und Stunde) unter den verschiedenen Bedingungen. Angegeben sind die Mittelwerte aus 24 - 72 Einzelmessungen und die mittleren Fehler der Mittelwerte.

Wurde die Mg-Konzentration der normalen Krebs-Ringer-Phosphat-Lösung auf das 20-fache gesteigert, so führte das zu keiner Beeinträchtigung des Ruheverbrauches; die Werte lagen während 90 Minuten bei $10,5 \pm 0,5 \mu\text{l/mg TG} \times \text{h}$ ($n = 36$). Der mittlere QO_2 -Wert des Vorlaufes der gereizten Hirnschnitte war unter denselben Bedingungen etwas niedriger, jedoch nicht statistisch signifikant ($0,05 < P < 0,1$), er betrug im Mittel $9,5 \pm 0,6 \mu\text{l/mg TG} \times \text{h}$ ($n = 24$). Der durch elektrische Reizung angeregte Sauerstoffverbrauch zeigte sich sehr empfindlich gegenüber der Hemmwirkung der Mg-Ionen, er betrug nur $9,7 \pm 0,5 \mu\text{l/mg TG} \times \text{h}$ ($n = 48$) und konnte somit nicht signifikant gesteigert werden ($P > 0,45$). In Tabelle 1 sind alle QO_2 -Werte unter den verschiedenen Bedingungen wiedergegeben.

Versuchs- bedingung	Kontrollen	10x(Mg)	20x(Mg)
Ruhende Hirn- schnitte 0-90 min	$10,8 \pm 0,4$ ($n=72$)	$10,8 \pm 0,5$ ($n=53$)	$10,5 \pm 0,5$ ($n=36$)
Vorlauf 0-30 min	$11,1 \pm 0,4$ ($n=36$)	$10,8 \pm 0,5$ ($n=36$)	$9,5 \pm 0,6$ ($n=24$)
1. Reiz- periode 35-60 min	$15,0 \pm 0,6$ ($n=36$)	$12,0 \pm 0,5$ ($n=36$)	$9,5 \pm 0,6$ ($n=24$)
2. Reiz- periode 65-90 min	$15,5 \pm 0,6$ ($n=36$)	$12,9 \pm 0,6$ ($n=34$)	$9,9 \pm 0,6$ ($n=24$)
Gesamte Reiz- periode 35-90 min	$15,3 \pm 0,4$ ($n=72$)	$12,4 \pm 0,4$ ($n=70$)	$9,7 \pm 0,5$ ($n=48$)

Tabelle 1: Zusammenfassung sämtlicher QO_2 -Werte
(in $\mu\text{l O}_2/\text{mg TG} \times \text{h}$) ruhender und ge-

reizter Hirnschnitte unter Kontrollbedingungen und dem Einfluß verschieden hoher extracellulärer Mg-Konzentrationen. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte. Die Zahlen in Klammern bedeuten die Anzahl der Einzelwerte.

II. Wasser- und Elektrolyt-Konzentrationen.

Bei der Berechnung der intracellulären Ionenkonzentrationen wurden die Meßwerte auf den eigentlichen Lösungsraum für Natrium- und Kalium-Ionen bezogen, d.h. sie wurden in mÄq/l Zellwasser ausgedrückt. Nimmt man für den Extracellulärraum 57 % (Klaus 1964) und für die extracelluläre Wasserkonzentration 100 % an, so kann aus den Versuchen für den intracellulären Wassergehalt ein Wert von $77,4 \pm 1,7$ ($n=101$) ml/100 ml Intracellulärraum errechnet werden; das bedeutet also: 77,4 % der intracellulären Phase der verwendeten Hirnschnitte stellen den eigentlichen Lösungsraum für die intracellulären Ionen dar.

Bei der Bestimmung der intracellulären K-Konzentration zeigten die Hirnschnitte unter den verschiedenen Bedingungen (Ruhe, Reizung; Kontrolltyrodelösung, Tyrodelösung mit 20-fach erhöhtem Mg-Gehalt) zu bestimmten Entnahmezeiten während der einstündigen Versuchsdauer keine wesentliche Veränderung (s. Tabelle 2). Lediglich zu Beginn der elektrischen Reizung kam es zu einem geringen K-Verlust, der etwa nach 10 Minuten abgeschlossen war. Wurde die extracelluläre Mg-Konzentration auf das 20-fache erhöht, so zeigten die Hirnschnitte ein übereinstimmendes Verhalten mit den Kontrollpräparaten: auch hier kam es anfangs zu einem geringen K-Verlust durch die elektrische Reizung, der jedoch nur während der ersten 5 Minuten festzustellen war; nach 10 Minuten waren bereits die Ausgangswerte wieder erreicht.

Inkubations- dauer	Kontrollen		20 x (Mg)	
	Ruhe	Reizung	Ruhe	Reizung
0 min	108,2±2,1 (31)			
5 min	115,6±3,9 (8)	100,3±10,5 (5)	115,8±5,1 (8)	93,7±6,9 (5)
10 min	107,3±3,7 (8)	91,2±10,5 (7)	121,9±3,3 (8)	106,9±6,0 (8)
30 min	122,8±5,3 (7)	98,2±6,3 (8)	129,5±3,9 (7)	107,7±2,3 (8)
60 min	112,0±3,9 (8)	96,1±5,8 (5)	124,6±4,7 (6)	102,4±4,7 (8)
0-60 min	111,2±1,7 (62)			
5-60 min		96,5±3,0 (25)	122,6±2,2 (29)	103,5±2,5 (29)

Tabelle 2: Intracelluläre K-Konzentrationen (in mÄq/l Zellwasser) in Abhängigkeit von der Versuchsdauer und Versuchsbedingungen. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte. Die Zahlen in Klammern geben die Zahl der Einzelwerte an.

Den geringfügigen Schwankungen der K-Konzentrationen der Hirnschnitte während verschieden langer Inkubationszeiten dürfte keine funktionelle Bedeutung zukommen; sie erlaubten eine Zusammenfassung aller Einzelmeßwerte der verschiedenen Versuchsbedingungen. Dabei lag der K-Gehalt derjenigen Präparate, die unter Einfluß erhöhter Mg-Konzentration inkubiert waren, etwas höher ($P < 0,0005$), als der der Kontrollhirnschnitte. Die elektrische Reizung führte sowohl unter Kontrollbedingungen, wie auch unter dem Einfluß von Magnesium zu einer Abnahme der intracellulären K-Konzentrationen ($P < 0,0005$). (Einzelheiten siehe Tabelle 2).

Die entsprechend berechneten Werte für die Natriumkonzentration in Hirnschnitten, die verschieden lange Zeit in Tyrodelösung unter verschiedenen Bedingungen inkubiert waren, zeigten ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede (siehe Tabelle 3). Faßt man die Werte während der gesamten Versuchsperiode für die ruhenden Kontrollpräparate zusammen, so ergibt das eine mittlere intracelluläre Na-Konzentration von $57,8 \pm 2,2$ mÄq/l Zellwasser ($n=58$). Durch die elektrische Reizung und auch durch Erhöhung der extracellulären Mg-Konzentration wird dieser Wert nicht signifikant verändert. Bemerkenswert ist lediglich die Beobachtung, daß unter Einfluß von Magnesium sowohl in der Ruhe, als auch unter elektrischer Stimulation die Na-Werte in den ersten 5 Minuten etwas ansteigen und nach 10 Minuten allerdings bereits wieder absinken (siehe Tabelle 3).

Inkubations- dauer	Kontrollen		20 x Mg	
	Ruhe	Reizung	Ruhe	Reizung
0 min	57,9 $\pm$ 3,8 (28)			
5 min	56,5 $\pm$ 2,1 (8)	64,0 $\pm$ 11,0 (6)	64,3 $\pm$ 8,5 (7)	74,3 $\pm$ 8,1 (5)
10 min	58,3 $\pm$ 3,1 (8)	60,6 $\pm$ 7,8 (6)	53,9 $\pm$ 3,2 (7)	62,1 $\pm$ 8,0 (6)
30 min	51,7 $\pm$ 6,8 (7)	50,6 $\pm$ 7,3 (6)	46,9 $\pm$ 8,0 (3)	56,8 $\pm$ 6,2 (6)
60 min	64,3 $\pm$ 8,2 (7)	67,3 $\pm$ 4,6 (6)	43,6 $\pm$ 12,1 (3)	46,4 $\pm$ 8,5 (7)
0-60 min	57,8 $\pm$ 2,2 (58)			
5-60 min		60,8 $\pm$ 4,0 (24)	54,9 $\pm$ 3,8 (20)	58,7 $\pm$ 4,2 (24)

Tabelle 3: Intracelluläre Na-Konzentrationen (in mÄq/l Zellwasser) in Abhängigkeit von der Versuchsdauer und den Versuchsbedingungen. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte. Die Zahlen in Klammern bedeuten die Anzahl der Einzelwerte.

Bei der Untersuchung der Calcium-Konzentrationen von Hirnschnitten fand sich keine Abhängigkeit von der Inkubationsdauer, so daß die errechneten Werte für jede Versuchsbedingung zusammengefaßt wurden (s. Tabelle 4).

Während sich sowohl unter Kontrollbedingungen als auch unter dem Einfluß einer 20-fach höheren Mg-Konzentration kein Unterschied zwischen den Ca-Konzentrationen der ruhenden und gereizten Präparate zeigte, bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mg-behandelten Hirnschnitten und den Kontrollen ($P < 0,01$). (siehe Tabelle 4).

Versuchs- bedingung	Kontrolle	20 x (Mg)
Ruhe	7,5 $\pm$ 0,3 (n=31)	6,3 $\pm$ 0,2 (n=28)
Reizung	6,8 $\pm$ 0,4 (n=38)	6,15 $\pm$ 0,4 (n=33)
Ruhe und Reizung	7,17 $\pm$ 0,25 (n=59)	6,24 $\pm$ 0,28 (n=71)

Tabelle 4: Ca-Konzentrationen (in mÄq/kg FG) von Hirnschnitten in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen. Die Zahlen stellen die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte dar. Die Zahlen in Klammern bedeuten die Anzahl der Einzelmeßwerte.

Eine Berechnung der intracellulären Ca-Konzentrationen unter den verschiedenen Versuchsbedingungen wurden nicht vorgenommen, da in den Hirnschnitten der Verteilungsraum von Calcium nicht genau genug ermittelt werden konnte (siehe auch dazu KLAUS, 1964).

III. Kalium - Umsatz.

a. ^{42}K - Aufnahme.

In diesen Versuchen wurde der zeitliche Verlauf der ^{42}K -Aufnahme von Hirnschnitten unter verschiedenen Bedingungen gemessen. Da die Präparate vor dem eigentlichen Versuch 30 Minuten lang in inaktiver Tyrodelösung praeinkubiert waren, kam es nach dieser Zeit zu keinen Nettoverschiebungen mehr (s.o.), das heißt, die Messung der radioaktiven Markierungsgeschwindigkeit des intracellulären Kalium wurde nicht durch etwa noch ablaufende Äquilibrierungsvorgänge gestört.

Aus Abbildung 2 ist ersichtlich, daß unter Kontrollbedingungen bei den ruhenden Präparaten die Markierung des intracellulären Kalium nach 40 Minuten vollständig abgeschlossen war. Durch elektrische Reizung kam es zu einer erheblich schnelleren Aufnahme von ^{42}K und zwar war die radioaktive Markierung bereits nach 20 Minuten erfolgt. Die Halbwertszeit der K-Aufnahme (ermittelt durch Kurvenanalyse im halblogarithmischen System) wurde dabei von $8,9 \pm 0,4$ min ($n=7$) in der Ruhe auf $4,4 \pm 0,4$ min ($n=6$) durch die Reizung vermindert; $P < 0,0005$ (siehe Tabelle 5).

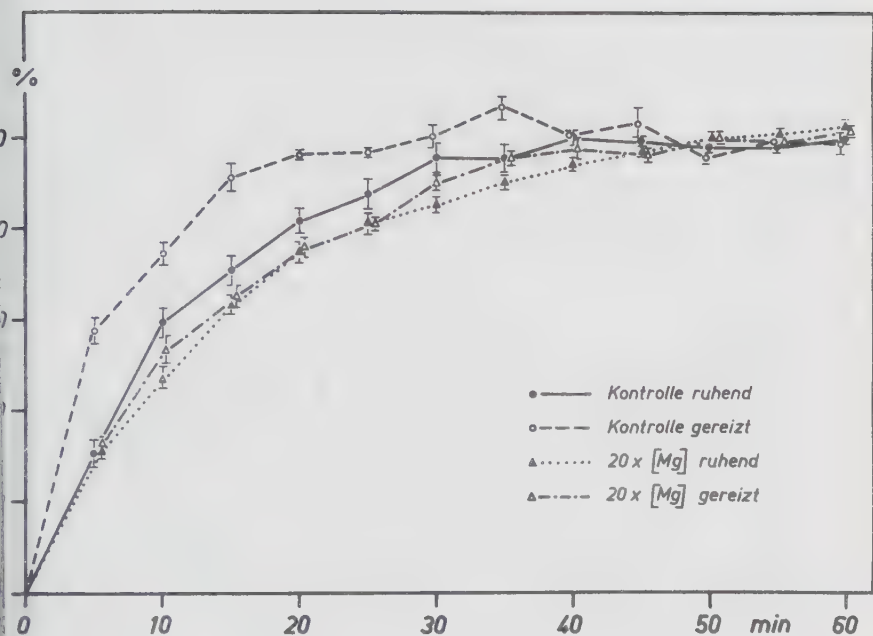


Abb. 2: ^{42}K -Aufnahme in ruhende und elektrisch gereizte Hirnschnitte unter verschiedenen Bedingungen in Abhängigkeit von der Aufladedauer. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte der intracellulären spezifischen Aktivität in Prozent der spezifischen Aktivität der Inkubationslösung (Anzahl der Einzelmeßwerte = 5-8).

Durch Erhöhung der extracellulären Mg-Konzentration auf das 20-fache fand sich bei den ruhenden Hirnschnitten keine sichere Beeinträchtigung der radioaktiven Markierung des intracellulären Kalium ($P > 0,05$). Der elektrische Reizeffekt wurde jedoch unter diesen Bedingungen vollständig gehemmt, d.h. die radioaktive Markierungsgeschwindigkeit wurde bei den gereizten Präparaten auf den Ruhewert reduziert. Die Halbwertszeit wurde hierbei nicht (wie unter Kontrollbedingungen) verkürzt (siehe Tabelle 5).

Bedingungen	Ruhe	Reizung
Kontrollen	$8,9 \pm 0,4$ (7)	$4,4 \pm 0,4$ min (6)
20 x (Mg)	$9,9 \pm 0,5$ (8)	$9,3 \pm 0,6$ (8)

Tabelle 5: Halbwertszeiten der ^{42}K -Aufnahme (in Minuten) in ruhende und elektrisch gereizte Hirnschnitte unter Kontrollbedingungen und dem Einfluß einer erhöhten extracellulären Mg-Konzentration. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte. Die Zahlen in Klammern bedeuten die Zahl der Einzelwerte.

b. ^{42}K - Abgabe.

Die ^{42}K -Abgabe aus Hirnschnitten, die unter den verschiedenen Bedingungen (Ruhe, Reizung; Kontrolllösung, Tyrodelösung mit 20-fach erhöhter Mg-Konzentration) 60 Minuten lang in ^{42}K -haltigem Inkubationsmedium "aufgeladen" worden waren, wurde in Abhängigkeit von der Zeit ge-

messen. Aus Abbildung 3 kann man erkennen, daß unter Kontrollbedingungen die elektrische Reizung zu einer schnelleren Abgabe des intracellulär markierten Kalium führt. Aus den Kurven errechnete sich eine mittlere Halbwertszeit von $15,4 \pm 1,1$ min für die Ruhe und von $10,3 \pm 0,8$ min bei elektrischer Stimulation. $P < 0,0025$ (siehe Tabelle 6).

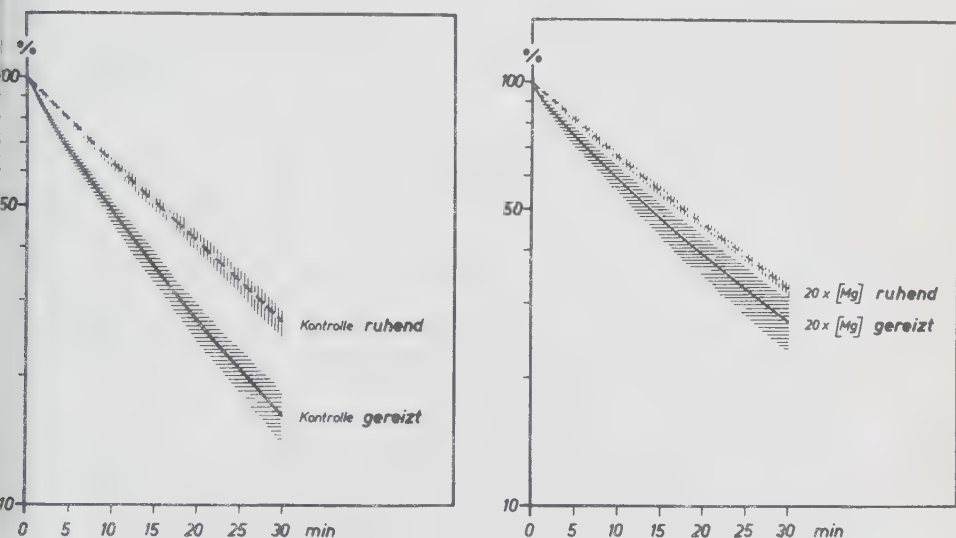


Abb. 3: ^{42}K -Abgabe aus ruhenden und gereizten Hirnschnitten unter verschiedenen Bedingungen in Abhängigkeit von der Spüldauer in inaktiver Tyrodelösung. Die Meßwerte sind in Prozent der Anfangsaktivität angegeben. Schraffiert: Bereich der mittleren Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelmeßwerte: 6-7.

Wurden die Hirnschnitte einer 20-fach erhöhten Mg-Konzentration in der Tyrodelösung ausgesetzt, so führte das zu einer starken Reduzierung der ^{42}K -Abgabegeschwindigkeit der elektrisch gereizten Präparate auf etwa den Ruhekontrollwert. In der Ruhe kam es zu keiner statistisch gesicherten Verlangsamung der ^{42}K -Abgabe unter Einfluß der Magnesium-Ionen (siehe Abbildung 3 und Tabelle 6).

	Ruhe	Reizung
Kontrollen	$15,4 \pm 1,1$ (6)	$10,3 \pm 0,8$ (6)
20 x (Mg)	$17,8 \pm 0,5$ (7)	$15,8 \pm 2,1$ (7)

Tabelle 6: Halbwertzeiten der ^{42}K -Abgabe (in Minuten) aus ruhenden und elektrisch gereizten Hirnschnitten unter Kontrollbedingungen und unter dem Einfluß einer 20-fach erhöhten extracellulären Mg-Konzentration. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte. Die Zahlen in Klammern geben die Zahl der Einzelwerte wieder.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, daß eine 20-fach erhöhte Mg-Konzentration eine vollständige Hemmung der elektrisch angeregten ^{42}K -Aufnahme und -Abgabe verursacht, ohne daß der ^{42}K -Austausch in der Ruhe verändert wurde.

IV. Calcium - Umsatz.

a. ^{45}Ca - Aufnahme.

Wie in den vorher genannten Untersuchungen hatten die Mg-Ionen in der 20-fach höheren Konzentration auch bei Messung des Ca-Umsatzes eine hemmende Wirkung. Die Abb. 4 zeigt die ^{45}Ca -Aufnahme in Hirnschnitte; dargestellt ist das Verhältnis der spezifischen Aktivität des Gewebes SA_G (in Imp/min pro mÄq Ca) in Prozent der spezifischen Aktivität der Aufladetyrodelösung SA_T in Abhängigkeit von der Inkubationsdauer. Eine Aufgliederung in die spezifische Aktivität des extracellulären und des intracellulären Ca konnte nicht vorgenommen werden, da bei dem Bad-aufenthalt der Präparate stets eine unspezifische Bindung von Ca an das Gewebe erfolgte, deren Ausmaß und Lokalisation nicht vollständig analysiert werden kann (Klaus, 1964).

In den ruhenden Kontrollschnitten war in wenigen Minuten ein großer Teil des Gewebe-Ca radioaktiv markiert. In den folgenden Meßperioden fand sich nur noch eine geringe weitere Aufnahme; der Endwert der Markierung wurde nach 50 Minuten erreicht. Es bleibt jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen der spezifischen Aktivität des Gewebes und der Tyrodelösung bestehen (etwa 25 - 30 % Differenz). Wurden die Hirnschnitte elektrisch gereizt, so nahmen sie in den ersten Minuten nicht nur schneller ^{45}Ca auf, sie erreichten auch einen höheren Endwert der radioaktiven Markierung. Es scheint hierbei das gesamte Gewebe-Ca austauschbar zu sein, da der Endwert nicht von 100 % verschieden ist.

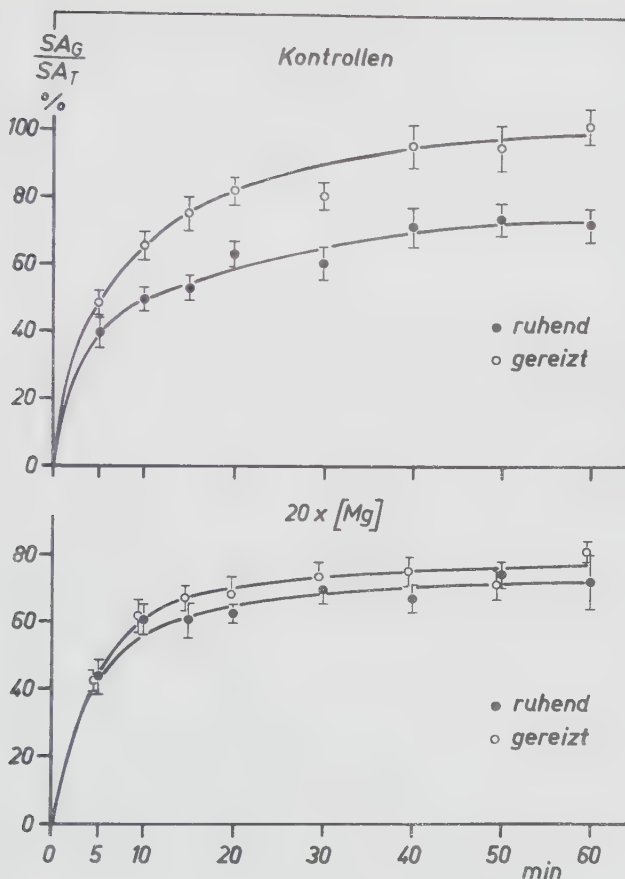


Abb. 4: ^{45}Ca -Aufnahme in ruhende und gereizte Hirnschnitte unter Kontrollbedingungen und unter dem Einfluß einer 20-fach höheren extracellulären Mg-Konzentration in Abhängigkeit von der Aufladedauer. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte für die spezifische Aktivität des Gewebe-Ca in Prozent der spezifischen Aktivität der Tyrodelösung. Jeder Punkt der graphischen Darstellung wurde aus 6-8 Einzelmeßwerten gewonnen.

Bei Erhöhung der Mg-Konzentration auf das 20-fache der normalen Tyrodelösung konnte der Reizeffekt vollständig gehemmt werden, wogegen die Ruheaufnahme nicht beeinträchtigt wurde (s. Abb. 4). Die Ermittlung der Halbwertzeiten der ^{45}Ca -Aufnahme war nicht möglich, da sich die Aufnahmekurven im halb-logarithmischen System nicht als Geraden darstellen ließen.

b. ^{45}Ca - Abgabe.

Hirnschnitte, die 60 Minuten lang in aktiven Badlösungen mit und ohne erhöhter Mg-Konzentration aufgeladen worden waren, wurden verschieden lang in entsprechender inaktiver Tyrodelösung gespült. Die Meßwerte in Abb. 5 geben die Restaktivität in Prozent der jeweiligen Ausgangsaktivität wieder. Der Kurvenverlauf im halblogarithmischen System ist für alle Versuchsgruppen biphasisch, d. h. er ist aus mehreren Exponentialprozessen zusammengesetzt. Der Unterschied zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen liegt einmal in den prozentuellen Anteilen der verschiedenen schnell austauschenden Fraktionen an der Gesamtaktivität, zum anderen in der Geschwindigkeit der langsamer austauschenden Fraktion. Das Verhältnis der schnell austauschenden zu der langsam austauschenden Fraktion beträgt bei den ruhenden Kontrollpräparaten 73 zu 27 %, bei den gereizten 54 zu 46 %. Die langsame Komponente der Aktivitätsabnahme läßt sich im halblogarithmischen System als eine Gerade darstellen, so daß dafür eine Regression errechnet werden konnte, aus welcher die Abgabehalbwertzeit bestimmt wurde. Durch die elektrische Reizung wurde diese von 32 Minuten auf 24,5 Minuten vermindert.

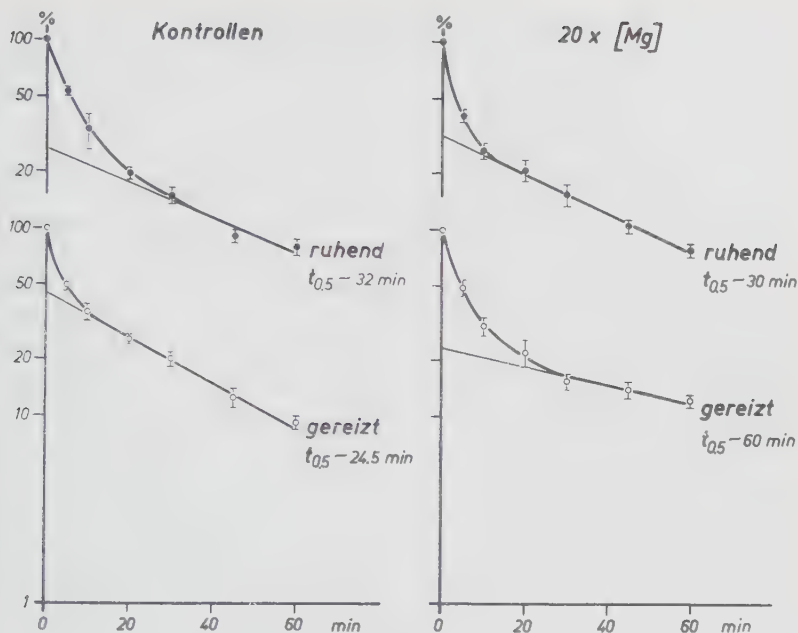


Abb. 5: ⁴⁵Ca-Abgabe aus ruhenden und elektrisch gereizten Hirnschnitten unter Kontrollbedingungen und unter Einfluß einer 20-fach gesteigerten Mg-Konzentration in Abhängigkeit von der Spüldauer in inaktiver Tyrodelösung. Die Meßwerte sind in Prozent der Anfangsaktivität aufgetragen, die Halbwertzeiten der langsam austauschenden Komponenten sind in Minuten angegeben. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte. Die Anzahl der Einzelmeßwerte: 6-8.

Unter dem Einfluß einer 20-fach höheren Mg-Konzentration liegen die Anteile der schnellen und langsamen Komponenten am Gesamtaustausch im Bereich der ruhenden Kontrollpräparate (68 zu 32 % bei 20 x (Mg) - Ruhe und 77 zu 23 % bei 20 x (Mg) - Reizung). Es be-

steht dabei nur ein geringer Unterschied zwischen den ruhenden und gereizten Hirnschnitten. Die Abgabegeschwindigkeit der zweiten (langsamen) Fraktion liegt in der Ruhe im Bereich der ruhenden Kontrollen (Halbwertszeit = 30 Minuten). Bei der elektrischen Reizung ist sie jedoch noch weiter reduziert (Halbwertszeit = 60 Minuten), d.h. die Mg-Ionen haben auch hier nicht nur eine Hemmung des Reizeffektes zur Folge, sie beeinflussen darüber hinaus auch noch den Ruheaustausch.

In Abb. 6 sind die verschieden schnell austauschenden Ca-Fractionen in Hirnschnitten graphisch dargestellt. Aus den ^{45}Ca -Abgabekurven, dem jeweiligen Ca-Netto-Gehalt der Hirnschnitte kann unter der Voraussetzung, daß die schnelle Komponente des ^{45}Ca -Austausches, die in ihrer Geschwindigkeit dem extracellulären Ca gleicht, aus einer 100 %ig radioaktiv markierten Fraktion besteht, die Größe des Verteilungsraumes dieser Fraktion und das Ausmaß der radioaktiven Markierung der übrigen Fraktion errechnet werden. (Näheres über die Berechnung des Verteilungsraumes und der einzelnen Fraktionen siehe KLAUS, 1964).

Die mittlere Aktivität der ruhenden Kontrollpräparate nach Beendigung der Markierung lag bei $1,505 \times 10^6$ Imp/100 sec x g FG, die gesamte Ca-Konzentration im Gewebe nach 60 Minuten Aufladung betrug hierbei 73 % des Gesamtaustausches. Hieraus errechnete sich für die Größe der schnell austauschenden Ca-Fraktion ein Wert von $3,96 \mu\text{Äq Ca/g FG}$, für die der langsam austauschenden Fraktion von $1,46 \mu\text{Äq Ca/g FG}$. $2,08 \mu\text{Äq Ca/g FG}$ werden überhaupt nicht radioaktiv markiert. Somit nimmt das intracelluläre Ca bei ruhenden Kontrollpräparaten nicht vollständig an dem Austausch teil.

Betrachtet man dagegen die Verhältnisse der radioaktiven Markierung während elektrischer Stimulation, so sind völlig andere Verhältnisse festzustellen: Bei einer mittleren Aktivität von $1,939 \times 10^6$ Imp/100 sec x g FG, einer Ca-Konzentration von $6,8 \mu\text{Äq Ca/g FG}$

und einem Anteil der schnellen Fraktion von 54 % am Gesamtaustausch, erhält man für die Größe der schnell austauschenden Fraktion einen Wert von $3,77 \mu\text{Äq Ca/g FG}$, für die langsame Fraktion $3,03 \mu\text{Äq Ca/g FG}$. Dies bedeutet, daß bei elektrischer Reizung das gesamte intracelluläre Calcium radioaktiv markiert wird.

Unter dem Einfluß einer 20-fach höheren extracellulären Mg-Konzentration waren die Werte der einzelnen Fraktionen wieder dem Ruhe-Kontrollwert angenähert. So betrug in der Ruhe der Anteil am Gesamtaustausch für die 1. Fraktion 48,7 %, für die zweite Fraktion 23,0 %; 28,3 % waren nicht radioaktiv markierbar. Bei elektrischer Reizung wurden folgende Größen für die einzelnen Anteile gefunden: 62,2 % für die schnell, 18,5 % für die langsam und 19,3 % für die überhaupt nicht austauschende Fraktion (siehe auch Abbildung 6).

Somit haben die Versuche über den Einfluß einer 20-fach erhöhten extracellulären Magnesium-Konzentration auf den Ca-Umsatz von Hirnschnitten auch hierbei eine Aufhebung des Reizeffektes gezeigt.

Ca-Fractionen in Hirnschnitten

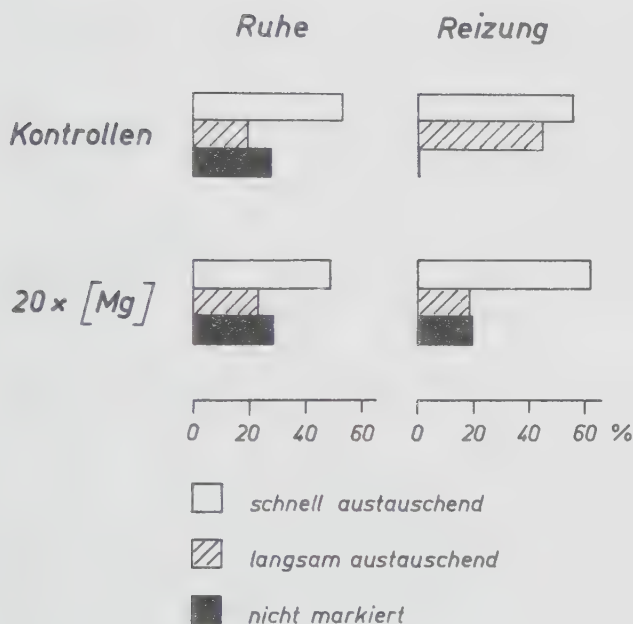


Abb. 6: Darstellung der verschieden schnell austauschenden Ca-Fractionen in Hirnschnitten unter Kontrollbedingungen und unter dem Einfluß einer 20-fach erhöhten Mg-Konzentration. Angegeben ist die Größe der einzelnen Komponenten in Prozent des Gesamt-Ca-Gehaltes.

D. Diskussion.

I. Sauerstoff-Verbrauch.

Der für die ruhenden Kontrollhirnschnitte mit $10,8 \pm 0,4 \mu\text{l/mg TG} \times \text{h}$ ermittelte Sauerstoffverbrauch steht in guter Übereinstimmung mit den Angaben anderer Untersucher. Abhängig von den entsprechenden Versuchsbedingungen (Zusammensetzung der Badlösung, Temperatur, Substratzusatz, Spezies) wurden für das isolierte Hirngewebe QO_2 -Werte zwischen $40\text{--}120 \mu\text{M/g} \times \text{h}$ gefunden (25, 37, 59, 62, 63, 72, 81, 91, 92, 96, 101, 103, 112, 113, 118, 120, 145, 186). Die eigenen Werte, die auf diese Dimension umgerechnet bei $96 \mu\text{M/g} \times \text{h}$ liegen, sind auch mit den QO_2 -Werten zu vergleichen, die für das Hirngewebe in vivo (85, 118, 153, 175) mit $90 \mu\text{M/g} \times \text{h}$ und für das isolierte Ganzhirn mit $90\text{--}130 \mu\text{M/g} \times \text{h}$ angegeben werden (20, 153).

Geeignete elektrische Stimulation der Hirnschnitte führt zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches (3, 41, 51, 59, 96, 111, 112, 113, 114, 117, 120). Dabei ist das Ausmaß der Gewebeatmung abhängig von der Art der Reizqualitäten. McILWAIN und JOANNY (1963) fanden, daß diese Veränderungen bei Reizung mit Kondensatorentladungen bei 1-2 Volt begannen und bei 10 Volt ihr Maximum erreichten. Steigerung der Impulsdauer zwischen 0,03 und 0,4 msec und der Frequenzen zwischen 2 und 30/sec gaben ansteigende Wirkungen. In den eigenen Versuchen wurde die elektrische Stimulation der Hirnschnitte nach den Angaben von KLAUS (1963, 1964) vorgenommen; danach liegt eine optimale Reizreaktion vor bei einem Spitzenpotential von 7,5 Volt, einer Frequenz von 100 Impulsen/sec und einer Zeitkonstanten der Impulse von 0,4 msec. Die vorliegenden Versuchsergebnisse sind deshalb nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ mit denen von KLAUS (1964) vergleichbar.

Die Anregung des oxydativen Stoffwechsels durch die elektrische Stimulation oder auch durch bestimmte Veränderungen des Ionenmilieus der Badlösung (2, 5, 18, 37, 72, 75, 104, 177) ist nach McILWAIN und

KRATZING charakteristisch für erregbare Gewebe, wie Hirnschnitte und Muskelpräparate, während bei parenchymatösen Geweben ein solcher Effekt nicht ausgelöst werden kann (96, 116). Diese Veränderungen werden als Tätigkeits- oder Funktionsstoffwechsel angesehen, welche die in vivo-Bedingungen nachzuahmen scheinen. Während der Ruhestoffwechsel des Gehirns durch pharmakologische Substanzen nicht, bzw. nur in unverhältnismäßig hohen Konzentrationen beeinflusst werden kann (KOZAWA), ist der durch einen entsprechenden Reiz angeregte Funktionsstoffwechsel sehr empfindlich gegen bestimmte Substanzen (50, 100, 101, 133, 135, 140, 174, 183, 184, 185, 186). Die in den eigenen Untersuchungen gefundene Hemmung des durch elektrische Stimulation angeregten Sauerstoffverbrauches durch verschiedene hohe extracelluläre Magnesium-Konzentrationen, steht in guter Übereinstimmung mit den Befunden anderer Autoren, die mit Narkosemitteln, wie Barbiturate, Halothan, Hydroxydion usw. zu gleichen Ergebnissen gekommen waren (13, 25, 50, 92, 103, 114, 121, 183).

Die von JOWETT gefundene Verminderung des Ruhestauerstoffverbrauches von Hirnschnitten, die einer erhöhten Magnesium-Konzentration im Inkubationsmedium ausgesetzt waren, konnte nicht bestätigt werden. Selbst bei 20-fach erhöhtem Mg-Gehalt blieb in den eigenen Versuchen die Respirationsrate des Hirngewebes im gleichen Bereich, wie die der Kontrollpräparate. GORE und McILWAIN fanden keine Hemmung der Gewebeatmung gereizter Hirnschnitte unter dem Einfluß von Magnesium. Das kann darauf zurückgeführt werden, daß diese Autoren die Konzentration der Mg-Ionen in der Badlösung nur um das 8-fach erhöht hatten. In den eigenen Versuchen kam es bereits bei einer 10-fachen Erhöhung der Mg-Konzentration zu einem deutlichen Hemmungseffekt.

II. Wasser-, K- und Na-Konzentrationen.

Die Meßergebnisse, die bei den Untersu-

chungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes gewonnen wurden, sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren, die unter vergleichbaren Bedingungen zu ähnlichen Befunden kamen (28, 34, 92, 97, 107, 118, 119, 141, 142). Der durch die Präparation und Inkubation der Hirnschnitte verursachte geringe K-Verlust einerseits und die geringe Na-Aufnahme andererseits sind nach kurzer Zeit wieder weitgehend ausgeglichen. Die elektrische Reizung führte sowohl unter Kontrollbedingungen wie auch unter dem Einfluß von Magnesium zu einer Abnahme der intracellulären K-Konzentrationen. Durch Erhöhung der extracellulären Magnesium-Konzentration kommt es im Na-Haushalt des Hirngewebes zu keinen signifikanten Veränderungen.

III. ^{42}K - Umsatz.

Ähnlich wie man aus der Respirationsrate der Hirnschnitte einen guten Hinweis auf den Tätigkeitsstoffwechsel des Gewebes bekommt, kann man bei der Untersuchung des transmembranen K-Umsatzes Rückschlüsse auf den Funktionszustand und die Funktionsfähigkeit der Präparate ziehen, da es bei der Erregung zu einem gesteigerten transmembranen Ionenflux kommt. Bereits unter Ruhebedingungen ist das Ausmaß des ^{42}K -Austausches so groß, daß schon nach 40 Minuten das intracelluläre Kalium vollständig radioaktiv markiert ist. Durch die elektrische Stimulation kommt es zu einem gesteigerten Ionenaustausch, was nach KEYNES (86, 87, 88) auf einen Anstieg der Permeabilität der Membran für Kalium und Natrium während des Aktionspotentials bezogen werden kann. CUMMINS und McILWAIN (1961) fanden ebenso wie andere Untersucher (4, 64, 65, 66, 149, 156) auch eine gesteigerte Umsatzgeschwindigkeit des radioaktiv markierten Kalium unter elektrischer Reizung, sowohl an Nerven- wie auch an Muskelpräparaten.

Die 20-fach erhöhte extracelluläre Mg-Konzentration bewirkte eine deutliche Hemmung der durch

die elektrische Reizung gesteigerten ^{42}K -Aufnahme und ^{42}K -Abgabe. Untersuchungen, die mit Narkosemitteln (Barbituraten, Halothan, Hydroxydion etc.) durchgeführt wurden, zeigten vergleichbare Ergebnisse (91, 92). Die Hemmwirkung der verschiedenen Narkosemittel auf den K-Umsatz gereizter Hirnschnitte läßt sich über eine primäre Beeinflussung der Erregungspermeabilität der Zellmembranen erklären, wobei diese Membranwirkung der Narkosemittel sich an der ruhenden Zelle nicht bemerkbar macht. Wie die vorliegenden Versuchsergebnisse zeigen, haben die Mg-Ionen nur einen Effekt auf den angeregten ^{42}K -Austausch, ohne den Ruheaustausch zu verändern. Das heißt also, die Wirkung des Magnesiums unterscheidet sich auch hier nicht von der Wirkung anderer Narkotika.

IV. ^{45}Ca - Umsatz.

Frühere in vivo-Untersuchungen über den Calcium-Haushalt des Gehirns wacher und narkotisierter Tiere zeigten keine Veränderungen der Calcium-Konzentrationen. (Demole, 1927; Callison und Mitarb. 1930.) Dagegen fanden CLOETTA und Mitarbeiter (22, 24) bei schlafenden und narkotisierten Tieren eine lokale Steigerung der Calcium-Konzentration um 7 % im Bereich des Infundibulum bei unveränderten Ca-Werten des Gesamthirns. ANDREWS und Mitarbeiter (1930) sahen einen deutlichen Anstieg des Calcium im Gehirn beim Hund während der Äthernarkose. Sie erklärten diese Änderungen mit der geringen Aktivität und Erregbarkeit der Hirnzellen. Es ist jedoch schwierig zu beurteilen, inwieweit diese älteren Befunde verwertet werden können, da die von den Untersuchern benutzten Calcium-Bestimmungsmethoden mit großen Fehlermöglichkeiten behaftet sind.

Unter in vitro-Bedingungen wurde von CHARNOCK (1963) eine Akkumulation von ^{45}Ca in Rattenhirnschnitten festgestellt. Er fand dabei mehr ^{45}Ca angereichert, als man es lediglich durch Diffusion erklären konnte. Wurde der Sauerstoffverbrauch durch verschiedene stoffwechselhemmende und -fördernde

Substanzen verändert, so waren dadurch die Calciumwerte nicht verändert. CHARNOCK schließt daraus, daß Calcium nicht durch stoffwechselabhängige Prozesse in Hirnschnitten angereichert wird, sondern wahrscheinlich nur durch eine unspezifische Bindung an nicht zu definierende Gewebeelemente.

LOLLEY (1963) nimmt an, daß der Gesamt-Calciumspiegel von inkubiertem Hirngewebe eher eine Funktion der Calcium-Konzentration der Badlösung ist, als daß er von Stoffwechselvorgängen abhängt. Zu einer Zunahme des Calcium-Gehaltes im Gewebe kommt es in den ersten Minuten nach elektrischer Reizung, danach ist keine weitere Zunahme mehr erreichbar. Auch ein verstärktes Ausströmen von Calcium aus dem Gewebe ist nach elektrischer Reizung nachweisbar. Diese Intensivierung des Ca-Austausches wird mit der Depolarisation der Zellmembranen erklärt. Dabei sei der Ausstrom eine direkte Folge der Reizung, der Einstrom in das Gewebe hänge von der Größe des Ausstroms ab. Weder durch Chlorpromazin, Protamin, noch durch Cocain ist der während der Reizung erhöhte Ca-Austausch beeinflussbar. LOLLEY glaubt, dieses spreche mehr für eine chemische Bindung des Calciums im Gewebe und gegen eine Abhängigkeit von den an den Zellmembranen wirksamen elektrochemischen Kräften.

In den eigenen Versuchen, in denen nicht nur bei den ^{45}Ca -Aufnahme- und Abgabemessungen das Verhalten der Markierungsgeschwindigkeit unter den verschiedenen Bedingungen geprüft, sondern darüber hinaus auch noch der jeweilige Ca-Gehalt der Präparate bestimmt worden war, wurde eine Beschleunigung der ^{45}Ca -Aufnahmegeschwindigkeit bei elektrischer Reizung der Hirnschnitte festgestellt. Die gereizten Kontrollpräparate erreichten auch einen höheren Endwert der radioaktiven Markierung; das gesamte Gewebecalcium schien hierbei an dem Austausch teilzunehmen. Durch Erhöhung der extracellulären Magnesium-Konzentration kam es zu einer Hemmung der Markierungsgeschwindigkeit.

Diese Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit denen von KLAUS (1964), der bei der Untersuchung verschiedener Narkosemittel zu gleichen Ergebnissen kam. Im Unterschied zu KLAUS (1964) fiel jedoch auf, daß es unter dem Einfluß der Mg-Ionen zu einer Veränderung des insgesamt markierbaren Gewebe-Calciums kam.

Zu einer besseren Differenzierung der einzelnen Gewebe-Calcium-Fractionen gelangt man bei der Betrachtung der ^{45}Ca -Abgabekurven. Die schnell austauschende Ca-Fraktion dürfte wohl dem extracellulären Calcium entsprechen, jedoch mögen bei Veränderungen des Funktionszustandes noch in gewissem Umfang Anteile der cellulären Ca-Fraktion hinzukommen. Die langsame Komponente des Ca-Austausches scheint weitgehend auf das celluläre Calcium zurückzuführen zu sein, welches je nach Versuchsbedingungen in der Austauschgeschwindigkeit erheblich variieren kann. Durch elektrische Reizung, bei der es zu einer Steigerung des Funktionszustandes kommt, nimmt der Anteil dieser Fraktion am Gesamtaustausch zu, wobei auch die Umsatzgeschwindigkeit etwas erhöht ist. Durch die Hemmwirkung der Magnesium-Ionen wird der angeregte Tätigkeitsstoffwechsel beträchtlich eingeschränkt, so daß kein Unterschied mehr zwischen ruhenden und gereizten Hirnschnitten besteht.

Diese Phänomene, welche man am ^{45}Ca -Umsatz beobachten kann, wurden früher bereits in ähnlicher Form an anderen erregbaren Geweben beschrieben, z.B. an Meerschweinchen-Vorhöfen (Hoditz und Lüllmann, 1964), an Riesenaxonen von Tintenfischen (Flückiger und Keynes, 1955) und an Froschnerven (Koketza und Miyamoto, 1961).

Nach KLAUS (1964) ist die bei der elektrischen Reizung beobachtete Beschleunigung des ^{45}Ca -Austausches und die Zunahme der austauschbaren Ca-Fraktion in den Hirnschnitten weniger als Ausdruck eines echten transmembranen Calcium-Durchtritts, sondern vielmehr als ein Zeichen einer gesteigerten Mobilisation des membrangebundenen Calcium zu verstehen. Die unter diesen Bedingungen stattfindende

funktionelle Anregung des Gewebes, wie z.B. die Beschleunigung des Kalium-Austausches und die Steigerung des Sauerstoffverbrauches, würde demnach als Sekundärererscheinung aus diesen Veränderungen des Ca-Haushaltes der Nervenzellen resultieren. Der Hemmeffekt der narkotisch wirksamen Substanzen kann mit einer Herabsetzung der Mobilisationsfähigkeit dieser Ca-Fraktion im Nervengewebe erklärt werden: Der zur Erregungsauslösung erforderliche Anstieg der spezifischen Membranpermeabilität wird erschwert bzw. ganz verhindert.

Welche Funktion die Mg-Ionen auf molekularer Basis in der Kausalkette des Narkosemechanismus einnehmen, kann aus den hier vorliegenden Ergebnissen noch nicht abgelesen werden; es kann jedoch festgestellt werden, daß die Magnesium-Wirkung an diesen isolierten Präparaten qualitativ und quantitativ mit denen der bisher untersuchten Narkosemittel vergleichbar ist.

V. Schlußbetrachtung.

Bei der Durchsicht der über die Magnesium-Narkose erschienenen Literatur war die Frage offen geblieben, ob der Wirkungsort und der Wirkungsmechanismus der Mg-Ionen im Zentralnervensystem ein anderer ist, als der der üblichen narkotisch wirksamen Substanzen.

Aus den hier vorliegenden Befunden geht eindeutig hervor, daß sich die Wirkung einer 20-fach erhöhten extracellulären Magnesium-Konzentration an dem in diesen Versuchen benutzten Modell nicht von der Wirkung der bisher von anderen Autoren untersuchten Narkosemittel unterscheidet. Das gilt sowohl für das Verhalten des Sauerstoffverbrauches, als auch für den ^{42}K - und ^{45}Ca -Umsatz. Es kann aber noch nicht entschieden werden, ob der c e l l u - l ä r e Wirkungsort- und Mechanismus der Magnesium-Ionen mit dem der üblichen Narkosemittel übereinstimmt.

E. Zusammenfassung :

Seit sechs Jahrzehnten ist die "Magnesium-Narkose" Grund vieler Untersuchungen und Diskussionen. Es kann keine Einigung in der Beurteilung der Frage erzielt werden, ob das Magnesium mit anderen Narkotika vergleichbar ist, oder ob es nur peripher angreift. Deshalb wurde die Wirkung einer 10- bzw. 20-fach erhöhten extracellulären Magnesium-Konzentration auf verschiedene funktionelle Größen von Meerschweinchenhirnrindenschnitten nach der von McILWAIN entwickelten und von KLAUS modifizierten Methode geprüft. Die K- und Na-Konzentrationen im Gewebe wurden dabei flammenphotometrisch, die Ca-Konzentration fluoreszenztitrimetrisch gemessen. Zur Untersuchung des Funktionszustandes wurde unter allen Bedingungen der Sauerstoffverbrauch der Hirnschnitte manometrisch mit der Warburg-Methode bestimmt. Der transmembrane Ionenaustausch wurde mit ^{42}K und ^{45}Ca gemessen. Als Inkubationslösung diente bei den Warburg-Versuchen sauerstoffgesättigte Krebs-Ringer-Phosphat-Lösung, bei allen anderen Versuchen carbogengesättigte Tyrodelösung. Die Badtemperatur betrug stets 37°C . Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

1. In den Warburg-Versuchen führte unter Kontrollbedingungen die elektrische Reizung (alternierende Kondensatorentladungen mit einem Spitzenpotential von 7,5 Volt, einer Frequenz von 100/sec und einer Zeitkonstanten von 0,4 m sec) zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches auf 140 % des Ruhewertes. Durch Erhöhung der Mg-Konzentration von 0,78 m M auf 7,8 mM kam es zu einer Reduzierung des QO_2 -Wertes auf 114 %, bei 15,6 mM war der Reizeffekt vollständig aufgehoben; der Ruhesauerstoffverbrauch blieb dagegen unter allen Bedingungen unverändert.
2. Bei der Untersuchung des K- und Na-Stoffwechsels zeigte sich keine wesentliche Veränderung der cellulären K- und Na-Konzen-

trationen der Hirnschnitte durch die Mg-Ionen im Vergleich zu den Kontrollpräparaten.

Der Reizeffekt hatte sowohl unter Kontrollbedingungen, wie unter Einfluß von Magnesium eine geringfügige Abnahme der K-Konzentration zur Folge.

3. Unter Kontrollbedingungen steigerte die elektrische Reizung die ^{42}K -Aufnahmegeschwindigkeit deutlich gegenüber den ruhenden Präparaten. Die Halbwertszeit wurde von $8,9 \pm 0,4$ auf $4,4 \pm 0,4$ Minuten verkürzt. Dieser Reizeffekt wurde durch die 20-fach erhöhte extracelluläre Mg-Konzentration vollständig aufgehoben (Halbwertszeit $9,3 \pm 0,6$ Minuten). Der Ruheaustausch wurde dagegen nicht beeinträchtigt. Die ^{42}K -Abgabe wurde ebenfalls unter Kontrollbedingungen durch die elektrische Reizung beschleunigt. Die Halbwertszeit wurde von 15,4 Minuten in der Ruhe auf 10,3 Minuten durch die Reizung vermindert. Durch Erhöhung der Mg-Konzentration wurde der Reizeffekt aufgehoben; die Halbwertszeiten unterschieden sich nicht von den Werten der ruhenden Kontrollhirnschnitte.
4. Bei Untersuchung des Calcium-Haushaltes zeigte sich, daß in den ruhenden Kontrollpräparaten nur etwa 75 % des Gewebe-Ca in 60 Minuten austauschbar sind. Die gereizten Kontrollhirnschnitte nehmen nicht nur schneller ^{45}Ca auf, sie erreichen auch einen höheren Endwert der radioaktiven Markierung; das gesamte Gewebe-Ca scheint dabei am Austausch teilzunehmen. 20-fache Erhöhung der extracellulären Mg-Konzentration hatte auch hier zur Folge, daß dieser Reizeffekt vollständig gehemmt wurde. In den ^{45}Ca -Abgabeversuchen betrug das Verhältnis der schnell austauschenden zu der langsam austauschenden Ca-Fraktion 73 zu 27 % bei den ruhenden Kontrollpräparaten, unter elektrischer Reizung nahm die langsame Komponente am Gesamtaustausch auf 46 % zu. Die Halbwertszeit der

langsamer austauschenden Fraktion wurde durch die Reizung geringfügig vermindert. Unter Einfluß der 20-fach höheren Mg-Konzentration liegen die Anteile der schnellen und langsamen Komponenten am Gesamtaustausch im Bereich der ruhenden Kontrollpräparate. Es besteht kein Unterschied mehr zwischen ruhenden und gereizten Hirnschnitten. Die Abgabegeschwindigkeit der langsamen Fraktion liegt entweder im Bereich der ruhenden Kontrollen bzw. ist sogar noch stärker reduziert.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß sich die Wirkung einer 20-fach erhöhten extracellulären Mg-Konzentration an dem benutzten Modell nicht von der Wirkung der bisher untersuchten Narkosemittel unterscheidet. Ob der Wirkungsmechanismus der Magnesium-Ionen jedoch auch auf molekularer Basis mit dem der üblichen Narkosemittel übereinstimmt, kann anhand dieser Untersuchungen nicht entschieden werden.

Literatur-Verzeichnis.

1. Andrews, E., W.F. Petersen, R.J. Klein.
Calcium changes in the brain in ether anaesthesia.
Ann. Surg., 92, 993, 1930.
2. Ashford, C.A., K.C. Dixon.
The effect of potassium on the glycolysis of brain tissue with reference to the Pasteur effect.
Biochem. J., London, 27, 157, 1935.
3. Ayres, P.J.M., H. McIlwain.
Techniques in tissue metabolism. 2. Application of electrical impulses to separated tissues in aqueous media.
Biochem. J., London, 55, 607, 1953.
4. Bachelard, H.S., W.J. Campbell, H. McIlwain.
The sodium and other ions of mammalian cerebral tissues, maintained and electrically stimulated in vitro.
Biochem. J., London, 84, 225, 1962.
5. Bassi, M., A. Bernelli-Zazzera.
Effects of potassium ions on brain respiration and aminoacid incorporation into brain proteins in vitro.
Experientia, Basel, 16, 430, 1960.
6. Bertrand, J., Th. Gayet-Hallion, D. Quivy.
Influence des sels de magnésium sur l'électro-encéphalogramme du lapin.
Compt. rend. Soc. biol., Paris, 141, 145, 1947.
7. Bissold, D.
Die Wirkung von Magnesium auf die Nerventätigkeit.
Psychiatrie, (Leipzig), 17, 104, 1963.

8. Binet, P.
Recherches comparatives sur l'action physiologique des métaux alcalins et alcalino-terreux.
Rev. méd. Suisse rom., Lausanne, 12, 529, 1892.
9. Binet, P.
Recherches comparatives sur l'action-physiologique des métaux alcalins et alcalino-terreux.
Rev. méd. Suisse rom., Lausanne, 12, 587, 1892.
10. Binet, L., P. Binet.
Le sommeil magnésien.
Bull. Acad. méd., Paris, 138, 395, 1954.
11. Blake, J.A.
The use of magnesium sulphate in the production of anaesthesia and in the treatment of tetanus.
Surg. Gyn. Obstetr., Chicago, 2, 541, 1906.
12. Borglin, N.E., T. Lindstén.
On the combined effect of neostigmine and pentamethyleneterazol or β -phenylisopropylamine on magnesium anaesthesia.
Acta pharmac. tox., K'hvn, 5, 309, 1949.
13. Brink, F., D.W. Bronk, F.D. Carlson, C.M. Conelly.
The oxygen uptake of active axons.
Sympos. Quant. Biol., Cold Spring Habor, 17, 53, 1952.
14. Bronisch, F.W.
Zur intralumbalen Tetanusbehandlung unter besonderer Berücksichtigung des Magnesiumsulfats.
Mschr. Unfallhk., Leipzig 58, 330, 1955.
15. Brosnan, J.J., T.E. Boyd.
Agents which antagonize the curare-like action of magnesium.
Amer. J. Physiol. 119, 281, 1937.

16. Bryant, G.W., G. Lehmann, P.K. Knoefel.
The action of magnesium on the central nervous system and its antagonism by calcium.
17. Callison, W.E., J. Lander, F.P. Underhill.
The potassium and calcium content of the brain under $MgSO_4$ anaesthesia.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 38, 385, 1930.
18. Canzanelli, A., G. Rogers, D. Rapport.
Effects of inorganic ions on the respiration of brain cortex.
Amer. J. Physiol. 135, 309, 1941-1942.
19. Charnock, J.S.
The accumulation of calcium by brain cortex slices.
J. of Neurochemistry, 10, 219, 1963.
20. Chute, A.L., D.H. Smyth.
Metabolism of the isolated perfused cat's brain.
Quart. J. Exper. Physiol., London 29, 379, 1939.
21. Cloetta, M., H. Fischer.
Über die Wirkung der Kationen Ca, Mg, Sr, Ba, K und Na bei intrazerebraler Injektion.
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig 158, 254, 1930.
22. Cloetta, M., H. Fischer, M.R. van der Loeff.
Die Biochemie von Schlaf und Erregung mit besonderer Berücksichtigung der Kationen.
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig 174, 589, 1934.
23. Cloetta, M., H. Fischer, M.R. van der Loeff.
Die Verteilung und die Wirkung des Magnesiums im Organismus und deren Beeinflussung durch Calcium.
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig 200, 6, 1942-43.

24. Cloetta, M., H. Thomann.
Chemisch-physikalische Untersuchungen zur
Theorie der Narkose.
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig 103,
260, 1924.
25. Cohen, M.M., P.J. Heald.
The effects of phenobarbital upon phosphate
metabolism of cerebral cortex in vitro.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore
129, 361, 1960.
26. Cummnis, J.T., H. McIlwain.
Electrical pulses and the potassium and
other ions of isolated cerebral tissues.
Biochem. J., London. 79, 330, 1961.
27. Curtis, A.H.,
Magnesium sulphate solution as an aid in
anaesthesia.
J. Amer. Med. Ass. 77, 1492, 1921.
28. Dawson, J., A. Bone.
Water uptaken by, and sodium and potassium
content of, brain slices.
J. of Neurochemistry. 12, 167, 1965.
29. Del Castillo, J., L. Engbaek.
The nature of the neuromuskular block pro-
duced by magnesium.
J. Physiol., London. 124, 370, 1954.
30. Del Castillo.
The effect of magnesium on the activity of
motor nerve ending.
J. Physiol., London, 124, 553, 1954.
31. Demole, V.
Pharmakologisch-anatomische Untersuchungen
zum Problem des Schlafes.
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig. 120,
229, 1927.

32. Dickens, F., G.D. Greville.
The metabolism of normal and tumor tissue.
Biochem. J., London. 29, 1468, 1935.
33. Duncan, G.G.
Diseases of Metabolism.
(Philadelphia and London, 1947).
34. Eichelberger, L., B.R. Richter.
Water, nitrogen and electrolyte concentration in brain.
J. Biol. Chem., Baltimore. 154, 21, 1944.
35. Eisler, B.
Über das Verhältnis von Kalium zu Calcium
und den Magnesiumgehalt des Liquor cerebrospinalis.
Zschr. exper. Med., Berlin. 61, 549, 1928.
36. Elkinton, J.R.
The role of magnesium in the body fluids.
Clinical Chemistry. 3, 319, 1957.
37. Elliott, K.A.C., F. Bilodeau.
The influence of potassium on respiration
and glycolysis by brain slices.
Biochem. J., London. 84, 421, 1962.
38. Engbaek, L.
Magnesium anaesthesia.
Acta pharmac. tox., K'havn. Vol. 4, Suppl. 1,
1948.
39. Engbaek, Lise.
The pharmacological actions of magnesium
ions with particular reference to the neuromuscular and the cardiovascular system.
Pharmacol. Rev., Baltimore. 4, 396, 1952.

40. Evrad, E.,
Versuche einer pharmakologischen Beeinflussung der Enthirnungsstarre.
Arb. Neurol. Inst. Wien. 33, Heft 2+3, 1931.
41. Fenn, W.O.
The oxygen consumption of frog nevre during stimulation.
J. Gen. Physiol., Baltimore. 10, 767, 1927.
42. Fitzgerald, M.G., P. Fourman.
An experimental study of magnesium deficiency in man.
Clin. Sc., London. 15, 635, 1956.
43. Flink, E.B.
Magnesium deficiency syndrome in man.
J. Amer. Med. Ass., 160, 1406, 1956.
44. Flink, E.B., F.L. Stutzman, A.R. Anderson, T. Konig, R. Fraser.
Magnesium deficiency after prolonged parenteral fluid administration and after chronic alcoholism complicated by delirium tremens.
J. Laborat. Clin. Med., S.Louis. 43, 169, 1954.
45. Flückiger, E., R.D. Keynes.
The calcium permeability of Loligo axons.
J. Physiol., London. 128, 41, 1955.
46. Gates, F.L., S.J. Meltzer.
Über die kombinierte Wirkung von Oxalaten und Magnesiumsalzen und die Gegenwirkung von Kalziumsalzen.
Zbl. Physiol., Wien. 27, 1169, 1913.
47. Gazenbeck, Leo.
Experimentelle Untersuchungen über die narkotische Wirkung von $MgSO_4$ nach subkutaner und intraperitonealer Applikation beim Hund und Kaninchen unter Berücksichtigung der praktischen Verwendbarkeit dieses Mittels als Narkotikum.
Arch.wiss.prakt.Tierhk., Berlin. 43, Heft 1, 1917.

48. Gensler, P.
Analytische Untersuchungen bei kombinierter
Magnesium-Neuronalhypnose.
Arch. exper. Path. Pharmac., Leipzig 78,
317, 1915.
49. Gerald, R.W.
Anesthetics and cell metabolism.
Anesthesiology, Lancaster, Mass. 8, 453, 1947.
50. Ghosh, J.J., J.H. Quastel.
Narcotics and brain respiration.
Nature. 174, 28, 1954.
51. Gore, M.B.R., H. McIlwain.
Effects of some inorganic salts on the meta-
bolic repons of sections of mammilian cere-
bral cortex to electric stimulations.
J. Physiol., London. 117, 471, 1952.
52. Guthrie, C.C., A.H. Ryan.
On the alleged specific anaesthetic proper-
ties of magnesium salts.
Amer. J. Physiol. 26, 329, 1910.
53. Hackethal, K.H.
Über Erfahrungen mit der Eunarcon-Magnesium-
Narkose.
Chirurg, Berlin. 20, 391, 1949.
54. Hänze, S.
Der Magnesiumstoffwechsel. (Physiologie und
Klinik).
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1962.
55. Hanna, S.
Plasma magnesium in health and disease.
J. Clin. Path., London. 14, 410, 1961.
56. Harris, W.H., E.H. Sonnenblick.
A study of calcium and magnesium in the cere-
brospinal fluid.
Yale J. Biol. 27, 297, 1955.

57. Haubold, H.A., S.J. Meltzer.
Spinal anesthesia by magnesium sulphate.
J. Amer. Med. Ass. 1, 647, 1906.
58. Heagy, F.G., A.C. Burton.
Effect of intravenous injection of magnesium chloride on the body temperature of the unanesthetized dog, with some observations on magnesium levels and body temperature in man.
Amer. J. Physiol. 152, 407, 1948.
59. Heald, P.J.
The effect of metabolic inhibitors on respiration and glycolysis in electrically stimulated cerebral cortex slices.
Biochem. J., London. 55, 625, 1953.
60. Heald, P.J.
Rapid changes in creatine phosphate level in cerebral cortex slices.
Biochem. J., London. 57, 673, 1954.
61. Henderson, V.E.
Anaesthesia by the intracerebral injection of $MgCl_2$.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, Vol 1, 1909.
62. Hertz, L., T. Clausen.
Effects of potassium and sodium on respiration: their specificity to slices from certain brain regions.
Biochem. J., London. 89, 526, 1963.
63. Hertz, L., M. Schou.
Univalent cations and the respiration of brain cortex slices.
Biochem. J., London. 85, 93, 1962.
64. Hodgkin, A.L.
Ionic movements and electrical activity in giant nerve fibres.
Proc. Roy. Soc., London. 148, 1, 1957.

65. Hodgkin, A.L., R.D. Keynes.
Active transport of cations in giant axons
from *Serpia* and *Loligo*.
J. of Physiology. 128, 28, 1955.
66. Hodgkin, A.L., R.D. Keynes.
The potassium permeability of a giant nerve
fibre.
J. of Physiology. 128, 61, 1955.
67. Hoditz, H., H. Lüllmann.
Die Calcium-Umsatzgeschwindigkeit ruhender
und kontrahierender Vorhofmuskulatur in
vitro.
Pflügers Arch. Physiol. 280, 22, 1964.
68. Hoditz, H., H. Lüllmann.
Der Einfluß von Acetylcholin auf den Calci-
um-Umsatz ruhender und kontrahierender Vor-
hofmuskulatur in vitro.
Experientia, Basel. 20, 279, 1964.
69. Höber, R.
Alkali und Erdalkalimetalle ... Wirkungen auf
das Zentralnervensystem.
Handbuch d. exper. Pharmakologie 3, 273, 1927.
70. Hof, C. von, H.H. Schneider.
Über die Wirkungsweise von Magnesium im Gegen-
satz zu Curain und Nicotin.
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig. 214, 176,
1952.
71. Hoff, H.H., P.K. Smith, A.W. Winkler.
Effects of magnesium on the nervous system
in relation to its concentration in serum.
Amer. J. Physiol. 130, 192, 1940.
72. Honda, O.
The influence of ions on the potassium effect
on brain slices.
Sapparo Medical Journal. 23, 335, 1963.

73. Hopf, A.
Querschnittslähmung nach Magnesiumsulfatbehandlung bei Tetanus.
Mschr. Unfallhk., Leipzig. 58, 337, 1955.
74. Hutter, O.F., K. Kostial.
Effect of Mg and Ca-ions on the release of acetylcholine.
Journal of Physiology 124, 234, 1954.
75. Joanny, P., H.H. Hillman.
Substrates and the potassium and sodium levels of guinea pig: cerebral cortex slices in vitro: effects of application of electrical pulses, of inhibitors and of anoxia.
Joernal of Neurochemistry 10, 655, 1963.
76. Johnson, O.W.
Experiments on magnesium sulfate as a general anesthetic.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 77, 644, 1930.
77. Joseph, R., S.J. Meltzer.
The life-saving action of physostigum in poisoning by magnesium salts.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore. 1, 369, 1909-1910.
78. Joseph, R.
The inhibitory effects of magnesium upon some of the toxic effects of eserine.
Amer. J. Physiol. 23, 215, 1909.
79. Joseph, R., S.J. Meltzer.
The comparative toxicity of the chlorides of magnesium, calcium, potassium and sodium.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 1, 1909-1910.
80. Jowett, M.
The action of narcotics on brain respiration.
Journal of Physiology, 92, 322, 1938.

81. Jowett, M., J.H. Quastel.
The effects of narcotics on tissue oxidations.
Biochem. J., London, 31, 565, 1937.
82. Joylet u. Cahours.
Sur l'action physiologique des sulfates de potasse, des soude et de magnésie.
Arch. physiol., Paris. 113, 1869.
83. Jüngling, O.
Magnesiumsulfat als Relaxans in der modernen Anästhesie.
Zbl. Chir. 78, 669, 1953.
84. Katman, R.
Electrolyte distribution in mammalian central nervous system.
Neurology 11, 27, 1961.
85. Kety, S.S.
Considerations of the effects of pharmacological agents on the over-all circulation and metabolism of the brain.
Neuropharmacology. 1, 13, 1955.
86. Keynes, R.D.
The movements of radioactive ions in resting and stimulated nerve.
Arch. sc. physiol., Paris. 3, 165, 1949.
87. Keynes, R.D.
The leakage of radioactive potassium from stimulated nerve.
J. Physiol., London. 113, 99, 1951.
88. Keynes, R.D.
The ionic movements during nervous activity.
J. Physiol., London. 114, 119, 1951.
89. Klaus, W.
Eine Mikromethode zur serienmässigen Calciumbestimmung in kleinen Gewebeproben.
Klin. Wschr. 40, 1123, 1962.

0. Klaus, W.

Über den Einfluß von Barbituraten und Thio-barbituraten auf den O₂-Verbrauch von Herzmuskelgeweben.

Arch. exper. Path. Pharmac., Leipzig 245, 73, 1962.

1. Klaus, W.

Über den Einfluß elektrischer Reizung auf den Sauerstoffverbrauch und Elektrolythaushalt von Hirngewebe in vitro.

Pflügers Arch. Physiol. 278, 83, 1963.

2. Klaus, W.

Untersuchungen über den Elektrolytstoffwechsel isolierten Hirngewebes unter dem Einfluß narkotisch wirksamer Substanzen. Habilitationsschrift, Mainz 1964.

3. Klaus, W., G. Kuschinsky, H. Lüllmann.

The influence of therapeutic and toxic concentrations of digitoxigenin on the K-flux and the ion concentrations in isolated guinea pig auricles.

Proceedings of the First Internat. Pharmacological Meeting. Pergamon Press, Oxford. Vol.3, 1963.

4. Koketsu, K., S. Miyamoto.

Release of calcium 45 from frog nerves during electrical activity.

Nature 189, 402, 1961.

5. Kozawa, S.

Metabolic basis of neuronal activity.

The Japanese Journal of Pharmacology, 10, 157, 1961.

6. Kratzing, C.C.

Metabolic response of electrical stimulation of mammalian tissues in vitro.

Biochem. J., London 50, 293, 1951.

97. Krebs, H.A., V.L. Eggleston, C. Turner.
In vitro measurements of the turnover rate
of potassium in brain and retina.
Biochem. J., London 48, 530, 1951.
98. Kretschmar, G., K. Schikorski.
Magnesium und Narkose.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 2, 180, 1952.
99. Kunkel, H.O., P.B. Pearson.
The quantitative requirement of the rat for
magnesium and effects of magnesium deficiency
in the rabbit.
Fed. Proc., Washington 7, 292, 1948.
100. Larrabee, M.G., J.G. Ramos, E. Bülbring.
Effects of anesthetics on oxygen consumption
and on synaptic transmission in sympathetic
ganglia.
J. Cellul. Comp. Physiol., Philadelphia 40, 461,
1952.
101. Lewis, Y.L., H. McIlwain.
The action of some ergot derivatives, mescaline
and dibenamine on the metabolism of separated
mammalian cerebral tissues.
Biochem. J., London 57, 680, 1954.
102. Lieben, S.
Über die Verstärkung der Mg-Salzwirkung und de-
ren Anwendbarkeit zur enteralen Narkose.
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig 144, Heft
1+2, 1929.
103. Lindbohm, R., H. Wallgren.
Changes in respiration of rat brain cortex
slices induced by some aliphatic alcohols.
Acta pharmac.tox., K'hvn. 19, 53, 1962.
104. Lipsett, M.N., F. Crescitelli.
The effect of increased potassium concentration
on the metabolism of rat cerebral cortical
slices.
Arch. Biochem., 28, 329, 1950.

05. Lolley, R.N.
The calcium content of isolated cerebral tissues and their steady-state exchange of calcium.
J. of Neurochemistry 10, 665, 1963.
06. Malorny, G., K. Ohnesorge.
Magnesium-Kalzium-Antagonismus bei Prüfung der neuromuskulären Erregbarkeit.
Die Naturwissenschaften 38, 481, 1951.
07. Manery, J.F., A.B. Hastings.
The distribution of electrolytes in mammalian tissues.
J. Biol. Chem., Baltimore 127, 657, 1939.
08. Mansfeld, G., S. Bosanyi.
Untersuchungen über das Wesen der Magnesium-Narkose.
Pflügers Arch. Physiol. 152, 75, 1913.
09. Markwalder, J.
Experimentelle Untersuchung über Therapie des Wundstarrkrampfes mit intravenöser Magnesiumfusion.
Zschr. exper. Med., Berlin 5, 150, 1917.
10. Matthews, S., C. Brooks.
On the actions of magnesium sulphate.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 2, 86, 1910/11.
11. McIlwain, H.
Metabolic response in vitro to electrical stimulation of sections of mammalian brain.
Biochem. J., London 49, 382, 1951.
12. McIlwain, H.
A means of metabolic investigation of small portions of the central nervous system in an active state.
Biochem. J., London 50, 132, 1951.

13. McIlwain, H.
Glucose level, metabolism, and response to electrical impulses in cerebral tissues from man and laboratory animals.
Biochem. J., London 55, 618, 1953.
14. McIlwain, H.
The effect of depressants on the metabolism of Stimulated cerebral tissues.
Biochem. J., London 53, 403, 1953.
15. McIlwain, H.
Characteristics required in electrical pulses for stimulation of the respiration of separated mammalian cerebral tissues.
J. physiol., London 124, 117, 1954.
16. McIlwain, H.
Study of human cerebral biopsy specimens in an electrically excited condition.
Arch. Neurol. Psychiatr., 71, 488, 1954.
17. McIlwain, H.
Electrical influences and speed of chemical change in the brain.
Physiol. Re., Baltimore 36, 355, 1956.
18. McIlwain, H.
Biochemistry and the central nervous system.
London, 1959.
19. McIlwain, H.
Chemical exploration of the brain.
Amsterdam, London, New York 1963.
20. McIlwain, H., M.B.R. Gore.
Induced loss in cerebral tissues of respiratory response to electrical impulses, and its partial restoration by additional substrates.
Biochem. J., London 54, 305, 1953.
21. McIlwain, H., O. Greengard.
Excitants and depressants of the central nervous system, on isolated electrically-stimulated cerebral tissues.
J. of Neurochemistry 1, 348, 1957.

122. McIlwain, H., P. Joanny.
Characteristics required in electrical pulses of rectangular time-voltage relationships for metabolic change and ion movements in mammalian cerebral tissues.
Journal of Neurochemistry 10, 313, 1963.
123. McIntyre, J.
Some aspects of magnesium metabolism and magnesium deficiency.
Proc. Roy. Soc. Med., London 52, 212, 1959.
124. McIntyre, J., S. Hanna, C.C. Booth, A.E. Read.
Intracellular magnesium deficiency in man.
Clin. Sc., London 20, 297, 1961.
125. McNeile, L.G., J. Vruwink.
Magnesium sulfate intravenously in the care and treatment of preeclampsia and eclampsia.
J. Amer. Med. Ass. 87, 236, 1926.
126. Meltzer, S.J.
Einiges zur Physiologie und Pharmakologie des Magnesiums und Kalziums.
Dtsch. med. Wschr. 35, 1963, 1909.
127. Meltzer, S.J.
Magnesiumsulfat bei Tetanus.
Berliner klin. Wschr. 11, 261, 1915.
128. Meltzer, S.J.
Inhibitory properties of magnesium sulphate and their therapeutic application in tetanus.
J. Amer. Med. Ass. 66, 931, 1916.
129. Meltzer, S.J., J. Auer.
Physiological and pharmacological studies of Mg-salts. I. General anaesthesia by subcutaneous injections.
Amer. J. Physiol. 14, 6, 1905.
130. Meltzer, S.J., J. Auer.
Physiological and pharmacological studies of Mg-salts. II. The toxicity of intra-

venous injections in particular the effects upon the centres of the medulla oblongata.

Amer. J. Physiol. 15, 387, 1906.

131. Meltzer, S.J., J. Auer.

The antagonist action of calcium upon the inhibitory effect of magnesium.

Amer. J. Physiol. 21, 400, 1908.

132. Meltzer, S.J., J. Auer.

Über die anästhetische und lähmende Wirkung von Magnesium, unterstützt durch Äther.

Zbl. Physiol., Wien 27, 632, 1913.

133. Michaelis, M., J.H. Quastel.

The site of action of narcotics in respiratory processes.

Biochem. J., London 35, 518, 1941.

134. Miller, J.F.

Tetany due deficiency in magnesium.

Amer. J. Dis. Child. 67, 117, 1944.

135. Minakami, S., K. Kakinuma, H. Joshikawa.

The control of respiration in brain slices.

Biochim. biophysica acta, N.Y. 78, 808, 1963.

136. Moore, R.M., W.J. Wingo.

Blood level of magnesium in relation to lethal, anesthetic, analgesic and antitetanic effects.

Amer. J. Physiol. 135, 492, 1941/42.

137. Morris, E.R., B.L. O'Dell.

Magnesium deficiency in the guinea pig.

Mineral composition of tissues and distribution of acid-soluble phosphorus.

J. Nutrit., Philad. 75, 77, 1961.

138. Naess, K.

The peripheral effects of magnesium and curare.

Acta pharmac. tox., K'hvn. 8, 137, 1952.

139. Neuwirth, H.I., G.B. Wallace.
On the use of magnesium as an aid in anesthesia.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore
35, 1929.
140. O'Neill, J.J., S.H. Simon, J.T. Cummins.
Inhibition of stimulated cerebral cortex
respiration and glycolysis by cholinolytic
drugs.
Biochem. Pharmacology 12, 809, 1963.
141. Pappius, H.M., K.A.C. Elliott.
Water distribution in incubated slices of
brain and other tissues.
Canadian J. of Biochemistry and Physiology
34, 1007, 1956.
142. Pappius, H.M., K.A.C. Elliott.
Factors affecting the potassium content of
incubated brain slices.
Canadian J. of Biochemistry and Physiology
34, 1035, 1956.
143. Peck, Ch., S.J. Meltzer.
Anesthesia in human beings by intravenous
injection of magnesium sulfate.
J. Amer. Med. Ass. 67, 2, 1916.
144. Peiss, C.N., V.E. Hall, J. Field.
The influence of magnesium on respiration,
glycolysis and cholinesterase activity in
rat brain.
J. Physiol., London 108, 365, 1949.
145. Phillips, B.G.
Effects of various substrates on oxygen
uptake of rat cerebral cortex slices.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 115,
918, 1964.

146. Polak, F., O. Masek, Zd. Mencik.
Die analgetische Wirkung des Magnesiumsulfates bei schmerzhaften, nicht entzündlichen Erkrankungen des Bewegungsapparates.
Zschr. inn.Med., Leipzig 12, 952, 1957.
147. Pritchard, J.A.
The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias.
Surg. Gyn. Obstetr., Chicago 100, 131, 1955.
148. Rosolleck, H.
Magnesium zur Narkoseunterstützung.
Chirurg, Berlin 26, 422, 1955.
149. Rothenberg, M.A.
Studies on permeability in relation to nerve function.
Biochim. biophysica acta, N.Y. 4, 96, 1950.
150. Rubin, M.A., H.E. Hoff, A.W. Winkler, P.K. Smith.
Intravenous potassium calcium and magnesium and the cortical electrogram of the cat.
J. Neurophysiol., Springfield 6, 23, 1943.
151. Saegesser, M.
Das Magnesiumsulfat in der Behandlung des Tetanus.
Chirurg, Berlin 10, 770, 1938.
152. Schmidt, C.L.A., D.M. Greenberg.
Occurence, transport and regulation of calcium, magnesium and phosphorus in the animal organism.
Physiol. Rev., Baltimore 15, 297, 1935.
153. Schmidt, C.F., S.S. Kety, H.P. Pennes.
The gaseous metabolism of the brain of the monkey.
Amer. J. Physiol. 143, 33, 1945.
154. Schoen, R., S. Koeppen.
Untersuchungen über den Angriffsort der Weckwirkung des Calciums bei der Magnesium-Narkose.
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig 154,

155. Schütz, J.
Zur Kenntniss der Magnesium-Narkose.
Wien. klin. Wschr. 26, 745, 1913.
156. Shanes, A.M.
Factors governing ion transfer in nerve.
In: Electrolytes in biological systems.
American Physiol. Soc. Washington 1955.
157. Simon, K.H.
Magnesium. (Physiologie-Pharmakologie-Klinik).
Wissenschaftl. Verlags-Gesellschaft
Stuttgart 1964.
158. Sjollem, D.
Nutritional and metabolic disorders in
cattle.
Nutr. Abstr., Aberdeen 1, 621, 1932.
159. Smith, S.G.
Respiration and paralysis as they relate
to magnesium-potassium antagonism.
Amer. J. Physiol. 164, 702, 1951.
160. Smith, W.O., J.M. Hammarsten, L.P. Eliel.
The clinical expression of magnesium deficiency.
J. Amer. Med. Ass. 174, 77, 1960.
161. Smith, W.O., A.W. Winkler, H.E. Hoff.
The pharmacological actions of parenterally
administered magnesium salts. A review.
Anesthesiology, the Journal of the American Society of Anesthetists 3, 3, 1942.
162. Suomalainen, P.
Magnesium and calcium content of hedgehog
serum during hibernation
Nature 141, 471, 1938.
163. Suomalainen, P.
Production of artificial hibernation.
Nature 142, 1157, 1938.

164. Stanbury, J.B.
The blocking action of magnesium ion on
sympathetic ganglia.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore
93, 1948.
165. Starkenstein, E.
Über die pharmakologische Wirkung kalzium-
fällender Säuren und der Magnesiumsalze.
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig 77,
1914.
166. Starkenstein, E.
Untersuchungen über die Magnesium-Narkose.
Zbl. Physiol., Wien 28, 63, 1914.
167. Stewart, C.P., S.C. Frazer.
Magnesium.
Advances in Clinical Chemistry 6, 1963.
168. Stransky, E.
Untersuchungen über die Magnesium-Narkose.
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig 78,
122, 1914.
169. Straub, W.
Experimentelle Untersuchungen über Wesen
und Aussicht der Tetanustherapie mit Mag-
nesiumsulfat.
Münch.-med.-Wschr. 62, Januar 1915. Feld-
ärztliche Beilage 1.
170. Suter, C., W.O. Klingmann.
Neurologic manifestations of magnesium de-
pletion states.
Neurology 5, 691, 1955.
171. Taylor, W.F., J.E. Winter.
Studies in absorption and excretion of mag-
nesium.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore
35, 435, 1929.

172. Terkildsen, T. Chr.
Serum magnesium after oral administration
of magnesium salts.
Acta pharmac. tox., K'hvn. 8, 374, 1952.
173. Terkildsen, T. Chr.
The effect of physostigmine, neostigmine
and acetylcholine on serum magnesium con-
centration.
Acta pharmac. tox., K'hvn. 8, 385, 1952.
174. Thangamani, A.
Cerebral tissue respiration: Effect of
acetazolamide and calcium ions.
Biochemical Pharmacology 14, 89, 1965.
175. Thews, C.
Die Sauerstoffdiffusion im Gehirn. Ein
Beitrag zur Frage der Sauerstoffversorgung
der Organe.
Pflügers Arch. Physiol. 271, 197, 1960.
176. Thölen, H., R. Bosshardt.
Urämische Bewußtseinsveränderungen und
Elektrolytstörungen.
Schweiz. med. Wschr. 37, 955, 1959.
177. Tsukada, J., G. Takagaki.
Effect of potassium ions on brain slices.
Nature 175, 725, 1955.
178. Ulrich, J.L., V.A. Shternov.
The comparative action of hypertonic
solutions of the chlorates and chlorides
of potassium, sodium, calcium and magne-
sium.
J. Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 35,
1, 1929.
179. Vallee, B.L., W. Wacker, D.D. Ulmer.
The magnesium-deficiency tetany syndrome
in man.
N. England J. Med. 262, 155, 1960.

180. Verstraeten, J.M.
Influence de la concentration en calcium,
potassium et magnésium du liquide cephalo-
rachidien sur la consommation d'oxygène.
Experientia, Basel 5, 251, 1949.
181. Wacker, W.E.C., B.L. Vallee.
Magnesium metabolism (1).
N. England J. Med. 259, 431, 1958.
182. Wacker, W.E.C., B.L. Vallee.
Magnesium metabolism (2).
N. England J. Med. 259, 475, 1958.
183. Wallgren, H.
Effects of acetylcholine analogues and
ethanol on the respiration of brain cor-
tex tissue in vitro.
Biochem. Pharmacology 6, 195, 1961.
184. Wallgren, H.
Rapid changes in creatine and adenosine
phosphates of cerebral cortex slices on
electrical stimulation with special re-
ference to the effect of ethanol.
J. of Neurochemistry 10, 349, 1963.
185. Watts, D.T.
The effect of local anesthetics on the re-
spiration of brain homogenates.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 96,
325, 1949.
186. Westfall, B.A.
Effects of pentobarbital, amobarbital and
barbital on oxygen consymption of brain
slices.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 101,
163, 1951.
187. Weston, M.G., M.Q. Howard.
Magnesiumsulphate as a sedative.
Amer. J. Med. Sc. 165, 431, 1923.

188. Wiechmann, E.
Zur Theorie der Magnesiumnarkose.
Pflügers Arch. Physiol. 182,74,1920.
189. Wiki, B.
Sur les propriétés pharmacodynamique des
sels de magnésium.
J. physiol. path. gén., Paris 5, 1906.
190. Wiki, B.
Sur l'action anesthésiante locale du
sulfate de magnesium.
Arch. internat. pharmacodyn. therap.,
Gand 21, 415, 1911.
191. Wiki, B., M. Bébox.
Action anesthésiante généralisée on
curarisante du magnésium ?
Schweiz. med. Wschr. 10, 337, 1929.
192. Winkler, A.W., P.K. Smith, H.E. Hoff.
Intravenous magnesium sulfate in the
treatment of nephritic convulsions in
adults.
J. Clin. Invest., Cincinnati 21, 207,
1942.
193. Wissfeld, H.J.
Über die Magnesiumnarkose.
Bruns' Beitr. klin. Chir., Berlin 184,
419, 1952.
194. Yamawaki, S.
Schlafmittelstudien. I. Mitteilung: Über
die Ursache der Weckwirkung der Kalk-
salze bei der Magnesiumnarkose.
Arch. exper. Path. Pharmacol., Leipzig
136, 1, 1928.
195. Zörkendörfer, W.
Über die Wirkung der Magnesiumsalze,
Biochem. Zschr., Berlin 221, 33, 1930.

Lebenslauf

Am 5.8.1938 wurde ich, Volker Simon Heinrich Flörkemeier, als Sohn des 1944 gefallenen Luftwaffenoffiziers Heinrich Flörkemeier und seiner Ehefrau Ruth, geb. Niedorf, in Lüneburg geboren.

Im Herbst 1944 wurde ich in Zerbst/Anhalt eingeschult. Von 1948 an besuchte ich das neusprachliche Gymnasium der Stadt Marl/ Westfalen, wo ich im März 1958 die Reifeprüfung bestand.

Mein Medizinstudium begann ich an der Albert Ludwigs-Universität in Freiburg i. Brsg. Vom vierten Semester an studierte ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz; dort bestand ich am 23. Juli 1964 die Ärztliche Prüfung.

